

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

АДРЕНАЛИН — И — НОРАДРЕНАЛИН

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

А К
ЛАБОРА

АД

НОР

ИЗД

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ЛАБОРАТОРИЯ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

АДРЕНАЛИН — И — НОРАДРЕНАЛИН

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

Москва 1964

УДК 577.17 : 612.45

ЛАБОРАТОРИЯ
НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
АН СССР

МЕЖКЛИНИЧЕСКАЯ
ГОРМОНАЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ
1-го МОСКОВСКОГО ОРДЕНА ЛЕНИНА
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА
им. И. М. СЕЧЕНОВА

Научная конференция
«Катехоламины и их роль в регуляции функций организма
(биохимия, физиология, клиника)»

Доклады
(Москва, 1—3 декабря 1962 г.)

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

член-корр. АН СССР проф. *Н. И. Гращенков* (ответ. ред.), заслуженный
деятель науки проф. *В. М. Банщиков*, проф. *Г. Н. Кассиль*, действ. чл.
АМН СССР проф. *В. В. Кованов*, канд. мед. наук *В. В. Меньшиков*
(ответ. секретарь)

ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Должно быть
172	7 св.	при = 3,7	при $t = 3,7$
277	18, 19 сн.	Osaki Toschiynki	Ozaki Toschiunki
279	7 сн.	pH	pH 6

Заказ № 94

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие чл.-корр. АН СССР Н. И. Гращенкова	3
--	---

Раздел I

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ

А. М. Утевский. Обмен катехоламинов и его функциональное значение	8
А. В. Кибяков. О роли катехоламинов в деятельности симпатической нервной системы	18
Г. Н. Кассиль. Адренэргические медиаторы и их значение при оценке состояния вегетативной нервной системы	28
А. В. Тонких. Нервная регуляция деятельности мозгового слоя надпочечников	38
Р. Ю. Ильюченко, Ю. Ф. Пастухов. Взаимодействие адренореактивных и холинореактивных систем мезэнцефалической ретикулярной формации и вышележащих отделов мозга	45
Л. П. Латаш. К анализу противоречий в результатах исследований влияния катехоламинов на ЭЭГ (О существовании адренэргического компонента ретикулярной формации)	51
Б. Н. Манухин. Анализ взаимодействия адреналина со специфическими рецепторами	59
А. В. Наседкин. Катехоламины в головном мозгу кроликов в раннем онтогенезе	63
Л. Г. Лейбсон, Е. М. Стабровский. Содержание катехоламинов в развивающихся надпочечниках в норме и в условиях инсулиновой гипогликемии	66
А. И. Селивра, Н. В. Шиллинг. Содержание пирокатехиновых аминов в верхнем шейном симпатическом ганглии кошек и кроликов в постнатальном онтогенезе	70
В. А. Говырин, Г. Р. Леонтьева. Катехоловые амины и симпатические нервы сердца	72
И. Н. Волкова. Адреналин крови и процесс образования медиатора симпатической нервной системы	76
Р. А. Соколинская. Изучение зависимости между симпатической активностью крови и содержанием адреналиноподобных веществ	79
Г. Л. Шрейберг, Э. Ш. Матлина. Зависимость функционального состояния системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников от содержания адреналина и адреналиноподобных веществ в организме	84
В. И. Кандрор. Роль симпатических влияний в генезе стрессорных реакций организма на действие ионизирующей радиации	91
Х. М. Марков. Характер и взаимодействие между эффектами от катехоламинов и гормонов гипофизарно-адренокортикальной системы на электрическую активность и возбудимость некоторых структур головного мозга кроликов	95
	309

Х. М. Марков. Влияние кортикостероидов на прессорные эффекты катехоламинов	104
Р. М. Гланц. Влияние раздражения интероцепторов на обмен катехоламинов в мозгу, надпочечниках, сердце, поперечнополосатой мышце и селезенке	109
Ю. М. Гальперин, Н. М. Баклыкова. Роль адреналиноподобных веществ в рефлекторном торможении моторики, возникающем при раздражении интероцепторов желудочно-кишечного тракта	113
В. О. Осинская. Катехоламины и вещества со свойствами продуктов их окисления в животном организме	118
М. П. Барц. Функциональное значение комплексов норадреналина с белками сердца	123
П. А. Калиман. Исследования роли моноаминоксидазы в окислении катехоламинов и других ароматических аминов	126
А. Н. Кудрин, А. Н. Кост. Новый ингибитор моноаминоксидазы — ветразин	131
Л. П. Гаврильева и А. Н. Кудрин. Влияние нового ингибитора МАО-ветразина в комбинации со строфантином на сердце	136
М. Ю. Гайсинская. Исследование стабилизации адреналина сывороткой крови как один из тестов, характеризующих функциональное состояние симпат-адреналовой системы	142

Раздел II

ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ У ЧЕЛОВЕКА

Н. И. Гращенков, Г. Н. Кассиль, Э. Ш. Матлина. Катехоламины при поражениях диэнцефальной области головного мозга	148
Б. М. Гехт, Э. Ш. Матлина, А. Д. Соловьева, С. В. Уголева. Адреналиноподобные вещества и сахар крови при введении небольших количеств инсулина в норму и при некоторых формах поражения диэнцефальной области.	159
А. М. Вейн, М. Л. Райт, Э. Ш. Матлина. Катехоламины при некоторых формах нарушения бодрствования	164
Л. Б. Перельман, Э. Ш. Матлина, В. М. Прихожан. Адренэргические медиаторы и динамика миастенических расстройств	170
Д. И. Шагал. Адреналиноподобные вещества в крови и моче больных миопатией	175
А. М. Бару. Выделение катехоламинов с мочой при аффективных нарушениях у психически больных	179
Е. Б. Мякина, Н. А. Иванов. Исследование катехоламинов в крови и моче у больных, находящихся в реактивном состоянии	183
А. Л. Мясников. Значение катехоламинов при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях	187
М. Е. Райскина. О действии катехоламинов на обмен веществ миокарда	192
А. В. Лебединский, А. Ф. Маслова. Искусственное нарушение кровообращения миокарда и обмен катехоламинов в сердечной мышце кроликов	196
Г. Н. Окунева, Г. Ф. Архипова, Е. Н. Сергеев. Изменение обменных процессов в миокарде под влиянием норадреналина и адреналина при различных методах кардиоплегии	203
А. П. Зыско. Влияние адреналина и норадреналина на развитие экспериментального атеросклероза	206
Д. И. Малкина. Состояния симпат-адреналовой системы при экспериментальной гиперхолестеринемии	210
С. И. Щербатенко. Динамика содержания адреналина и адреналиноподобных веществ в крови при заболеваниях сердца	214

И. Э. Софиева. Содержание адреналиноподобных веществ в крови у больных с инфарктом миокарда	217
Т. В. Сотскова. О содержании катехоламинов в моче больных в остром периоде инфаркта миокарда	220
Л. Т. Малая, Л. И. Давыдова. Нарушение обмена катехоламинов при различных стадиях атеросклероза	223
Н. А. Смажнова. О некоторых результатах исследований катехоламинов в крови, выполненных адсорбционно-колориметрическим методом	228
М. Р. Сапин. Морфологическое исследование путей транспорта гормонов мозгового вещества надпочечников в норме и при гипертонической болезни	233
Г. М. Соловьев, В. В. Меньшиков, А. В. Мещеряков, Т. Д. Большакова. К вопросу о реакции симпато-адреналовой системы при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения и гипотермии	236
Е. П. Степанян, В. А. Бухарин, М. А. Чернявская. К вопросу о функциональном состоянии мозгового слоя надпочечников при экспериментальной глубокой гипотермии	241
Б. М. Граевская, Р. Н. Щедрина. Нарушения обмена катехоламинов под влиянием ионизирующей радиации и их значение в лучевой реакции организма	246
Н. Е. Кузнецова. Изменение содержания адреналиноподобных веществ в крови собак при развитии острой и подострой лучевой болезни	250
А. Х. Коган, М. Р. Личиницер, В. В. Чурюканов. Особенности действия адреналина на организм животных при введении в опухоль	254
В. В. Меньшиков. Катехоламины в диагностике феохромоцитомы	261

Раздел III

ИССЛЕДОВАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И АППАРАТУРА

Э. Ш. Матлина. Флюориметрические методы определения адреналина и норадреналина в крови и моче	268
О. В. Травина. Определение катехоламинов в моче методом флюоресцентного анализа при помощи прибора ФМ-1	278
В. А. Говырин. К вопросу о флюориметрическом микрометоде определения адреналина и норадреналина в тканях	282
В. В. Меньшиков, Т. Д. Большакова. О методах определения метилированных продуктов обмена катехоламинов в моче	284
М. М. Эйдельман, М. Р. Озерова. К вопросу о характеристике веществ, обнаруживаемых в крови адсорбционно-колориметрическим методом	293
Б. Н. Манухин. Колориметрический метод количественного определения катехоламинов	297
А. Д. Есиков. Приборы для определения катехоламинов флюоресцентным методом	301
А. Д. Есиков. Флюориметр для определения катехоламинов в биологических жидкостях	305

ПРЕДИСЛОВИЕ

Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по дальнейшему развитию биологической науки и укреплению ее связи с практикой» — большая развернутая программа для советских биологов и представителей всех разделов медицины. В этом постановлении большое место уделяется роли химии и физики в биологической и медицинской науках. Современные биохимия и биофизика — это основные пути развития всех отраслей биологии и медицины.

Исходя из концепции о единстве структуры и функции в организме и понимая при этом под структурой не только чисто морфологический субстрат, но и химические основы как самих клеток и тканей, так и их функций, мы стоим перед необходимостью широкого внедрения в изучение сущности нервных процессов данных и методов современной биохимии и физико-химии.

Катехоламины и их роль в физиологических и патологических процессах в организме животных и человека давно привлекали внимание физиологов, биохимиков и врачей.

К катехоламинам относится группа аминов, содержащих ядро катехола, в том числе три наиболее известных продукта жизнедеятельности организма и его нервной системы: адреналин, норадреналин и допамин. Норадреналин и допамин являются предшественниками (прекурсорами) адреналина. Известно, что выделение адреналина и изменение его содержания в крови связаны с реакцией мозгового слоя надпочечников, в то время как норадреналин образуется преимущественно вследствие возбуждающих процессов в симпатических волокнах вегетативной нервной системы и в некоторых адренэргических центральных нейро-

нах. Система распределения норадреналина и дофамина неодинакова в различных отделах нервной системы. Так, например, в ядрах экстрапирамидной системы головного мозга, в частности в хвостатом ядре и п. putamen, содержится мало норадреналина, и в то же время дофамина в этих же образованиях содержится в 60 раз больше, чем в коре головного мозга.

В мезэнцефальной части ретикулярной формации отмечается высокая концентрация норадреналина (от 0,5 мкг на 1 г свежей ткани), в мозжечке и лобной доле головного мозга его концентрация очень мала (до 0,1 мкг на 1 г свежей ткани). В периферических нервных образованиях норадреналин можно обнаружить только в безмиелиновых постганглионарных волокнах. Адреналин обнаруживается у взрослых животных лишь в ретикулярной формации.

При внутривенном введении адреналина и норадреналина возникает возбуждение у подопытных животных, что обусловлено воздействием указанных химических агентов на адренэргические элементы ретикулярной формации, связанные с восходящей активирующей системой этой формации. Действие введенного вещества является имитацией физиологического явления, в котором центральный адренэргический нейрон вызывает возбуждение путем выделения норадреналина.

Помимо медиаторной роли, норадреналин, как и адреналин, играет роль модулятора при передаче возбуждения на части центрального нейрона.

Действие адреналина и норадреналина в организме необычайно многообразно. Они являются одновременно и гормонами, и медиаторами, и регуляторами физиологических функций, активирующими в одних случаях и тормозящими в других деятельность органов и тканей. Производные адреналина находят широкое применение в фармакологии; его предшественники и продукты превращения способны вызвать специфические расстройства нормальных взаимоотношений в организме и являются предметом изучения патологов и клиницистов.

Исследования последних лет выявили исключительно важную роль адреналина в осуществлении приспособительных реакций организма, а также в организации стрессовых состояний путем воздействия на определенные отделы гипоталамической области и ретикулярной формации головного мозга.

Усилиями химиков и биохимиков в значительной степени выяснены и уточнены пути биосинтеза, равно как и превращения адренэргических метаболитов, изучены основные ферментные системы, участвующие в этих многоступенчатых процессах, и намечены пути направленного регулирования обмена катехоламинов в организме.

В этом плане исследования биохимиков тесно связаны с работами фармакологов, изыскивающих пути синтеза новых препаратов, действие которых обусловлено их влиянием на те или иные стороны образования, распада и превращения катехоламинов.

Современная наука продолжает интенсивные физиологические и клинические исследования по выяснению участия катехоламинов в возникновении, развитии и снятии различных патологических состояний. На этом плодотворном и перспективном пути вырисовываются новые аспекты трактовки полученных данных и механизмов терапевтического действия как новых, так и издавна применяемых в медицине фармакологических препаратов.

Внедрение в практику новейших, основанных на достижениях современной электроники, методов определения катехоламинов в эксперименте и клинике оказывает неоценимую помощь практическим врачам в выявлении самых разнообразных нарушений деятельности организма, в частности, в возникновении некоторых психических расстройств, нервных и нервномышечных заболеваний, в диагностике опухолей хромаффиновой ткани и т. д.

Для дальнейшего успешного и перспективного развития этих новых областей биохимии, физиологии и фармакологии катехоламинов необходимо постоянное совершенствование и внедрение современных методов определения как самих катехоламинов, так и их биологических предшественников и продуктов превращения в организме.

Необходимо подчеркнуть, что всестороннее представление о функциональном состоянии медиаторного и гормонального звеньев симпато-адреналовой системы может быть получено только путем комплексных исследований, включающих изучение других биологически активных веществ, регулирующих деятельность не только симпатического, но и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Всем этим актуальным, но во многом спорным, требующим дискуссионного обсуждения вопросам и была посвящена конференция по катехоламинам, созванная нами в Москве в декабре 1962 г.

Задуманная вначале как узкий симпозиум для ограниченного числа специалистов, конференция привлекла внимание большого числа ученых разных профилей из ряда городов и республик Советского Союза. На ней были обсуждены многочисленные доклады, посвященные отдельным сторонам химии, биохимии, физиологии, фармакологии и клиники катехоламинов. Материалы конференции предлагаются вниманию читателей в этой книге.

Член-корр. АН СССР, акад. АН БССР Н. Гращенко

ФИ

Раздел первый

**ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ
КАТЕХОЛАМИНОВ**

Обмен катехоламинов и его функциональное значение

Член-корр. АН УССР А. М. Утевский

Кафедра биохимии Харьковского медицинского института,
Отдел биохимии Укр. ин-та экспер. эндокринологии

Катехоламины (КА), в частности адреналин (А) и норадреналин (НА), с каждым годом занимают все большее место в исследованиях и концепциях представителей всех областей экспериментальной и клинической медицины. Значительно повысился интерес к этим гормонам-медиаторам, все больше возрастает число посвященных им работ.

Широкое распространение экспериментальных и клинических работ, посвященных изучению обмена КА, заставляет с особым вниманием относиться к тем методам и концепциям, которыми пользуются исследователи. Назрела необходимость всестороннего обсуждения комплекса вопросов, связанных с обменом КА.

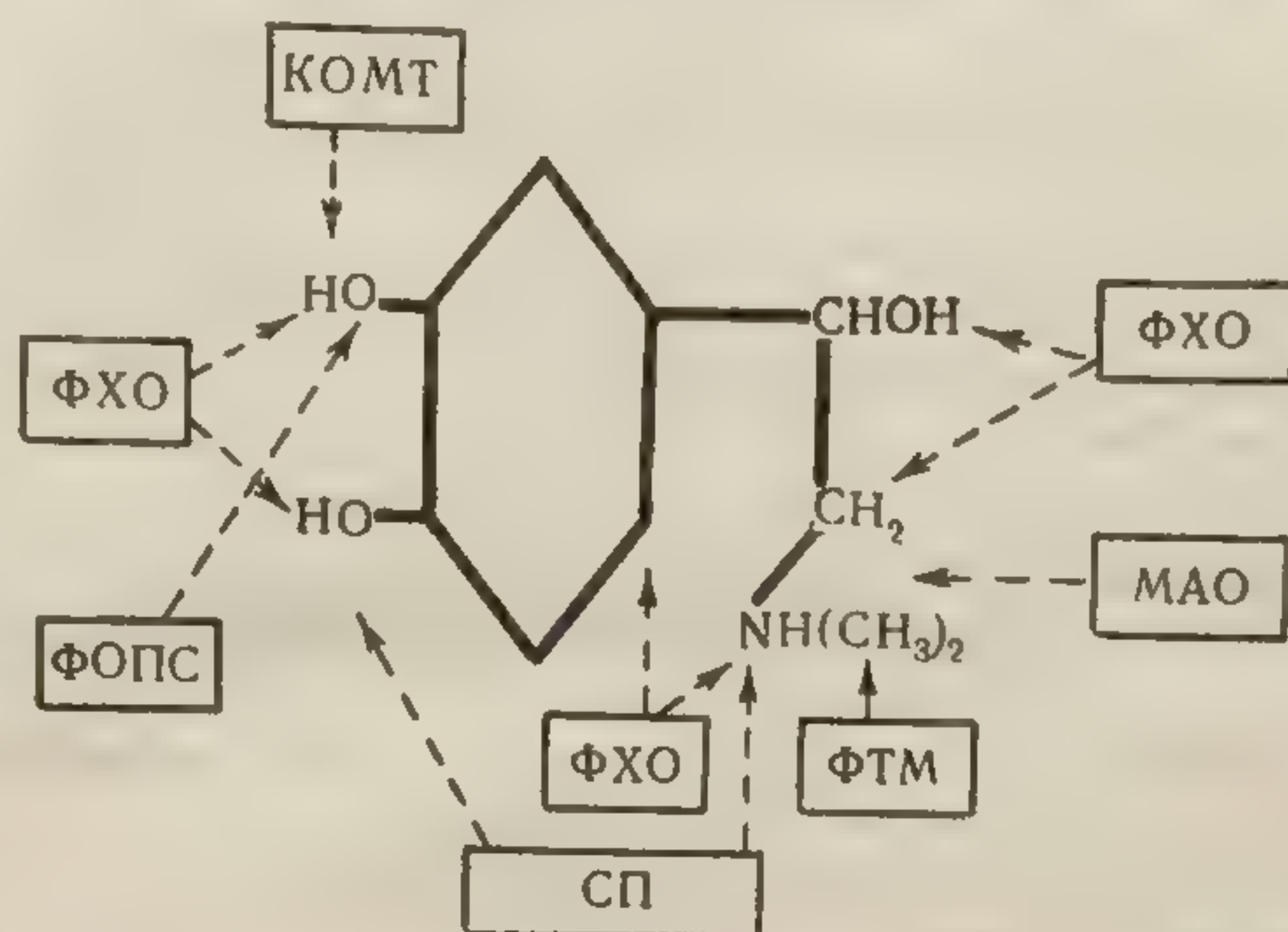
Выдвинутая нами свыше четверти века назад концепция «физиологического значения обмена гормона-медиатора» подчеркивала роль промежуточных продуктов обмена А в механизме его действия, значение для физиологии и патологии того пути, по которому пойдет превращение гормона, образование в процессах его обмена веществ с новыми регуляторными и биокаталитическими функциями. Наши исследования (Утевский и Бутом, 1947; Утевский, 1950, 1955, 1959, 1961, и др.), а также работы других авторов, в особенности Бакка (Bacq, 1949), Эйлера (Euler, 1956), Блашко (Blaschko, 1952), Аксельрода (Axelrod, 1959), позволяют конкретизировать основные пути обмена КА и высказать соображения о функциональном значении этих путей: «хиноидного», «аминоксидазного» и др.

На рисунке стрелками указаны те химические группы молекулы адреналина (норадреналина), на которые могут воздействовать различные ферменты, участвующие в обмене КА.

Если превращение КА идет по «хиноидному» пути, из адреналина образуются дегидроадреналин, аденохром, аденолютин (из норадреналина — дегидронорадреналин, норадренохром,

норадренолютин). Эти вещества утрачивают многие свойства и функции исходных гормонов и приобретают новые свойства и новые функции (влияние на окислительно-восстановительные ферменты, гемостатическое действие, «галлюциногенные» свойства и т. д.).

«Хиноидный» путь окисления КА постоянно наблюдается *in vitro*, но не всеми признается его наличие и значение *in vivo*.



«Точки» приложения действия ферментов, участвующих в обмене катехоламинов

ФХО — ферменты «хиноидного» обмена; МАО — моноаминоксидаза; КОМТ — катехолортометилтрансфераза; ФТМ — ферменты трансметилирования; ФОПС — ферменты образования парных соединений; СП — системы «протеидизации»

В пользу такого пути превращения КА в организме говорят данные В. О. Осинской (1957), которая в нашей лаборатории, с помощью разработанного ею метода, обнаружила в тканях различных животных наряду с КА также вещества со свойствами продуктов «хиноидного» окисления КА (фракция продуктов окисления — «ПО»). О возможном значении «хиноидного» обмена (а не только «аминоксидазного») говорят также данные, полученные в нашей лаборатории П. А. Калиманом¹, показавшим, что А и НА являются сравнительно плохими субстратами для действия моноаминоксидазы (МАО) и что при окислении А в различных тканях не образуется уловимых количеств метиламина.

В. О. Осинской (1961) было продолжено изучение природы «ПО». Исследования эти показали, что «ПО» состоят из нескольких фракций, которые были обозначены «ПО-1», «ПО-2» и «ПО-3». Соединения, входящие в ПО-1 и ПО-2, по данным

¹ См. его статью в этой книге, стр. 126.

В. О. Осинской, близки к адренолутину или адренохрому, а входящие в ПО-3 более стабильны. Некоторые данные указывают, что часть ПО соответствует продуктам окисления КА, связанным с белками.

В. О. Осинская наблюдала увеличение «ПО-1» и «ПО-2» в сердце, печени, почках, иногда в скелетной мышце, а также в моче животных при внутривенном введении им адренохрома.

При действии на КА моноаминоксидазы, по прежним представлениям, основные образующиеся продукты соответствовали гомопротокатеховому альдегиду и гомопротокатеховой кислоте. Обнаружение Аксельродом и другими исследователями значения процессов метоксилирования КА и изучение образующихся и выделяющихся из организма метоксипроизводных внесли новое и в наши представления о действии на КА фермента МАО и о продуктах, образующихся при этом действии. Было показано, что метоксиадреналин и метоксинорадреналин легче окисляются под влиянием МАО, чем А и НА. Таким образом, ортометоксилирование КА, происходящее под влиянием фермента катехолортомилтрансферазы (КОМТ) является и самостоятельным процессом превращения КА (выделение с мочой метоксиадреналина и метоксинорадреналина) и подготовительным этапом, облегчающим действие МАО (выделение ванилил-миндальной кислоты и аналогичных соединений).

Окисление КА под влиянием МАО (непосредственное или с промежуточным этапом метоксилирования), а также сам процесс ортометоксилирования КА обычно рассматривается как процесс быстрого и необратимого инактивирования этих гормонов-медиаторов. Однако имеются данные, позволяющие рассматривать эти процессы также под углом зрения образования новых функционально активных соединений.

Совсем недавно было найдено (Barondes, 1962), что А, НА и серотонин стимулируют окисление первого C^{14} -атома глюкозы и что это стимулирующее действие снимается ингибиторами МАО. Было высказано обоснованное предположение, что влияние исследованных аминов на окисление глюкозы связано с их превращением по «аминоксидазному» пути в соответствующие альдегиды.

Представляет интерес также выделение Лернером и др. (Lerner et al., 1959) из шишковидной железы быка нового биологически активного вещества, которое получило название «меланотонин» и представляет собой метоксипроизводное ацетилированного серотонина. Авторы подчеркивают, что это пример повышения биологической активности при ортометоксилировании в противоположность той ситуации, которая наблюдается при ортометоксилировании катехоламинов. Однако вопрос о том, является ли последний процесс только инактивированием, нуждается в дальнейшем изучении.

Поскольку ортометоксилирование КА исключает (или резко снижает) возможность превращения их по «хиноидному» пути, облегчая в то же время их окисление МАО, возникает вопрос, не является ли метоксилирование своеобразным «переключением» или «ответвлением» обмена КА с одного пути превращения на другой («шунтирование» обмена гормона). Интересно, что метилирование КА по атому азота (превращение НА в А) приводит к образованию вещества, которое легче окисляется по «хиноидному» пути, чем по «аминоксидазному». В этом отношении процессы метилирования и метоксилирования КА приводят к прямо противоположным результатам.

Наряду с указанными процессами существенное значение в обмене КА имеет связывание их белками. Еще в первый период наших исследований обмена КА были получены данные (Утевский, 1936), говорившие о существовании в надпочечниках различных животных адреналина, связанного белками («десмоад-реналин»). Нами была показана также способность различных белков связывать добавленный А. В дальнейшем М. П. Барц (1957, 1960 и др.) в нашей лаборатории установила, что часть НА в ткани сердца находится в связанном с белками состоянии, причем в этой «протеидизации» гормона-медиатора принимают в основном участие наименее растворимые белки, соответствующие структурным-2-белкам Сент-Дьерди и миостроминам А. Я. Данилевского. При возбуждении симпатических нервов, усиливающих сокращение сердца, наблюдается более выраженная «протеидизация» НА. В опытах на изолированном сердце кролика при введении НА и проявлении его действия обнаруживается увеличение (абсолютное и относительное) НА, связанного нерастворимыми белками сердца. При блокировании действия НА симпатолитическим веществом гидергином такое нарастание «протеидизации» НА уже не наблюдается. М. П. Барц получила также данные, говорящие о том, что на «протеидизацию» НА оказывают влияние гормоны коры надпочечников. Возможно, что это явление играет определенную роль в так называемом пермиссивном действии кортикостероидов в отношении проявления действия КА и симпатических импульсов.

Если сопоставить с указанными данными о «протеидизации» НА исследования В. О. Осинской, обнаружившей, что часть фракции ПО в скелетной мышце связана, очевидно, белками, то приходится допустить, что как сами гормоны-медиаторы, так и некоторые продукты их превращения функционируют в организме в виде комплексов с различными белками. Вопрос о функциональном значении свободных и связанных КА и ПО и о взаимоотношениях между ними представляет значительный интерес и требует дальнейших исследований.

При рассмотрении процессов обмена КА следует отметить, что окисление этих веществ может замедляться в присутствии

различных веществ, которые играют роль «антиоксигенов». Значительное число исследований, в том числе и в нашей лаборатории, было посвящено изучению влияния на окисление КА аскорбиновой кислоты и других витаминов. Систематические исследования стабилизирующих адреналин свойств тканей, сыворотки крови, а также различных химических соединений проводила в нашей лаборатории М. Ю. Гайсинская (1957, 1961). По ее данным, определенную роль в стабилизации А играют аминокислоты. Стабилизирующие А свойства сыворотки крови животных и человека изменяются при различных патологических состояниях организма.

В последнее время М. М. Эйдельман и М. Р. Озерова¹, изучая в нашей лаборатории электрофоретически разделенные вещества, адсорбированные из безбелкового фильтрата сыворотки на гидроокиси алюминия в условиях, в которых адсорбируются КА, нашли вещества как стимулирующие окисление А, так и тормозящие его.

По данным П. А. Калимана², тканевая стабилизация А очень слабо выражена в печени новорожденных кроликов и значительно сильнее в печени взрослых животных.

Таким образом, факторы стабилизации КА, влияющие на обмен гормонов-медиаторов, могут претерпевать изменения в зависимости от возраста, функционального состояния, развившегося патологического процесса и т. д.

Обмен КА, идущий по разным путям, зависящий от действия многих ферментов, от различных стимулирующих и угнетающих факторов, — тесно связан с механизмом действия этих гормонов-медиаторов, с их включением в биокаталитические процессы, с их гормональной, трофической и медиаторной функциями. Возникает вопрос, каким образом процессы обмена КА могут участвовать в механизме их действия. Адреналин, как известно, влияет на окислительные процессы, а образующиеся при его «хиноидном» превращении продукты обладают одни «оксигенными», другие «антиоксигенными» функциями. Известно действие А на гликолиз; в какой-то мере влияет на гликолитические процессы могут и продукты его окисления. Аналогичные явления встречаются при анализе действия А и продуктов его обмена еще на некоторые физиологические и физиолого-химические процессы (например, свертывание крови). Однако представление о том, что продукты обмена КА просто повторяют некоторые физиологические и фармакодинамические функции исходных гормонов-медиаторов, было бы ошибочным. Нужно думать, что КА действуют и непосредственно как целые, интакт-

¹ См. их статью в этой книге, стр. 293.

² См. его статью в этой книге, стр. 126.

ные физиологически активные структуры и как продукты превращения этих структур, причем действие исходных гормонов и продуктов их обмена в одних функциях совпадает, в других является антагонистическим, а третьих совершенно различается качественно и количественно. Некоторые явления позволяют ставить вопрос о том, что продукты обмена КА могут влиять на «чувствительность» биохимических и физиологических систем к действию исходных гормонов-медиаторов.

Мы не будем разбирать многочисленные данные о влиянии КА на биохимические процессы и физиологические функции. Остановимся только на отдельных исследованиях, позволяющих подойти к вопросу о возможном механизме действия этих гормонов-медиаторов на молекулярном уровне. Среди различных попыток разрешения этой проблемы заслуживают внимания работы Сэзерленда (Sutherland, Rale, 1960) и др. о циклической аденозинмонофосфорной кислоте (АМФ), ее образовании под влиянием КА и ее значении для перехода β -фосфорилазы в α -фосфорилазу. По данным этих авторов, процесс осуществляется таким образом, что КА действуют на фермент циклазу. Этот фермент катализирует при распаде аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) образование не обычной АМФ, а циклической, которая необходима для превращения неактивной β -фосфорилазы в активную α -фосфорилазу.

При анализе данных о влиянии КА на образование циклической АМФ и последующего воздействия этого вещества на ферменты возникает еще один интересный вопрос. Сент-Дьерди (Szent-Györgyi, 1957, 1960) предположил, что играющая исключительно большую роль в энергетике клетки АТФ может иметь своеобразную изогнутую структуру, образующую с помощью «хелатных» связей непрерывный «мост» от макроэргического фосфатного полюса молекулы к богатому сопряженными двойными связями пурину, который принимает активное участие в миграции энергии. Может быть поставлен вопрос о том, не является ли действие КА на превращение АТФ в циклическую АМФ одним из «регуляторов», переводящих систему АТФ/АМФ с энергодающих путей на каталитические и обратно. Разумеется, в настоящее время такое предположение является только гипотетическим.

Имеются также данные в отношении действия КА на фермент гексокиназу. Этот фермент нередко называют «ключевым» биокаталитическим звеном углеводно-фосфорного обмена и связи с его значением в пуске основных энергетических реакций; его также часто считают «узким местом» обмена в связи с низкой молярной мощностью фермента, ограничивающей скорость всех последующих реакций.

В нашей лаборатории С. М. Рукавишникова (1963) исследовала влияние КА (А и НА) на гексокиназу сердца интактных

животных и животных (кроликов) с экспериментальной почечной и центральнонервной гипертонией. Она показала, что при развившейся экспериментальной патологии несколько изменяется «чувствительность» этого фермента к действию КА. В этих исследованиях установлены своеобразные сдвиги в гормонально-ферментативных взаимоотношениях при некоторых патологических состояниях сердечно-сосудистой системы.

В нашей работе, проведенной совместно с М. Ю. Гайсинской (1962), изучалось влияние КА (А и НА), адренохрома (йод-адренохрома) и адреноксила (моносемикарбазон адренохрома) на тканевое дыхание сердца животных (кроликов) ■ норме и при экспериментальной (почечной) гипертонии. Нами было найдено, что добавление к ткани сердца А и адреноксила (в присутствии в качестве субстрата дыхания янтарнокислого натрия) повышает интенсивность поглощения кислорода тканью сердца интактных кроликов в течение первого «пускового» периода дыхания. У «гипертонических» животных это действие гормона и продукта его обмена менее выражено. Таким образом, ■ этом процессе также наблюдаются некоторые сдвиги в гормонально-ферментативных взаимоотношениях при развивающейся экспериментальной патологии сердечно-сосудистой системы.

При изучении динамики КА, содержания их в надпочечных железах и других органах, а также ■ биологических жидкостях (кровь, моча), обращают на себя внимание значительные компенсаторные возможности обмена КА и функций симпато-адреналовой системы. При самых различных воздействиях, изменяющих функциональное состояние всего организма и несомненно сказывающихся на симпато-адреналовой системе (гипертиреозидизация, экспериментальная гипертония и атеросклероз, аллоксановый диабет и др.), обычно не наблюдается заметного «истощения» КА в местах их образования и превращения (надпочечники, сердце, мозг и т. д.). Явления «истощения» КА проявляются только при тяжелом предагональном состоянии животных. Однако некоторые сдвиги обмена КА, имеющие фазный характер, наблюдаются при самых различных воздействиях (Осинская, 1959; Бару, 1962; Кулинский, 1961 и др.). В условиях «крайности» при разворачивающемся патологическом процессе нередко отмечается появление в сердце обычно отсутствующего в нем «аварийного» гормона — адреналина (Осинская, 1959; Кулинский, 1961; Рукавишникова, 1963).

Исследования КА в клинике естественно ограничены определением их ■ крови и моче. В связи с этим возникают вопросы и непосредственно методические и вопросы интерпретации получаемых данных. В методическом отношении следует отметить, что мы располагаем в настоящее время большими возможностями определения КА в моче, чем в крови. Очень низкое содержание КА в крови затрудняет изучение «катехоламинемии»

(адреналинемии и норадреналинемии) и предъявляет особые требования к чувствительности методов и применяемых измерительных приборов (флюориметров, спектрофлюориметров). Определение КА в моче более доступно и дает хорошие результаты при применении менее чувствительных флюориметров. Следует помнить, что выделение КА с мочой очень колеблется и у здоровых людей, поэтому нужна большая осторожность при оценке значения сдвигов в выделении КА, наблюдаемых при различных патологических состояниях. Довольно сложна и функциональная интерпретация таких сдвигов. Как расценивать, например, относительно высокое выделение КА, всегда ли оно является показателем повышенной гормонально-медиаторной функции симпато-адреналовой системы или может в определенных условиях быть проявлением уменьшенного использования КА в организме, торможения или блокирования их обмена? Эти вопросы, имеющие существенное значение для клиники, нуждаются в дальнейшем изучении.

В центре внимания при изучении обмена КА в эксперименте и клинике по-прежнему остаются методические вопросы. Очевидно, наиболее приемлемыми по специфичности и чувствительности являются в настоящее время флюоресцентно-аналитические методы определения А и НА. Основными из этих методов являются тригидроксииндоловый (основанный на превращении А и НА соответственно в адренолютин и норадренолютин) и «этилендиаминовый» (образование флюоресцирующих продуктов конденсации адренохрома или норадренохрома с этилендиамином).

Мы применяем в наших исследованиях основанный на «тригидроксииндоловом» принципе метод В. О. Осинской, позволяющий наряду с А и НА определять также в тканях вещества со свойствами продуктов окисления КА («ПО»). Этот метод положен также в основу модификаций, разработанных для определения КА в моче (Бару, 1962; Калиман, 1960).

Получивший в свое время широкое распространение адсорбционно-фотометрический метод Шоу (Shaw, 1938) нуждается в специальном обсуждении. Многочисленные исследования, проведенные в нашей лаборатории, показали, что этот метод не специфичен и в настоящее время не может быть рекомендован для определения КА (даже при применении так называемого «коэффициента специфичности»). Этот метод сыграл положительную роль в тот период, когда только начиналось изучение обмена адреналина и адреналиноподобных веществ. В дальнейшем с развитием учения об обмене КА и разработкой новых, более специфических методов определения А и НА (Euler, 1956; Lund, 1949; Weil-Malherbe, 1953; В. О. Осинская, 1957) метод Шоу, естественно, потерял свое значение как метод количественного определения и дифференциации КА, поскольку им определяется,

кроме А, большая и «пестрая» группа еще неидентифицированных соединений и находимые с помощью его концентрации А и НА в крови могут быть на несколько порядков (10^2 — 10^3) выше, чем истинное содержание в крови этих симпатомиметических аминов. Мы предложили в свое время не называть адреналином эти вещества, открываемые методом Шоу, а условно обозначать их как адреналиноподобные вещества (АПВ или АДП), однако в свете дальнейших исследований нужно признать, что и этот термин не соответствует истинному положению вещей, так как в группу этих соединений входят не только адреналиноподобные вещества.

Несмотря на все сказанное, нельзя полностью отрицать возможное значение метода Шоу для характеристики функционального состояния симпато-адреналовой системы. Нами и другими авторами собран довольно большой материал, указывающий на то, что сдвиги в содержании веществ, определяемых этим методом, в сочетании с предложенной нами в свое время (Утевский и Бут, 1947) методикой определения обратимоокисленных форм этих веществ и с разработанной М. М. Эйдельман (1958) функциональной пробой (нагрузка аскорбиновой кислотой) могут в известной мере отражать сдвиги в состоянии симпато-адреналовой системы. Однако метод не может служить для количественного определения КА и в случае использования его в качестве вспомогательного теста, лучше, чтобы не вводить себя и других в заблуждение, не говорить об «адреналине», а употреблять условный термин «Показатель Шоу» или «Фракция Шоу».

Говоря о методах, полезно напомнить всем работающим в области изучения биохимии, физиологии и клиники катехоламинов, что исследование этих веществ, очень лабильных и обычно содержащихся в тканях (за некоторым исключением) и в биологических жидкостях в очень малых количествах, предъявляет высокие требования к методическому уровню проводимой работы, что, к сожалению, далеко не всегда бывает. Мы нередко встречаем также применение неправильного флюоресцентного метода (без необходимой предварительной обработки исследуемого материала), применение без достаточной проверки полярографического метода, не соответствующую современному уровню наших знаний оценку данных, получаемых методом Шоу, как показателя содержания А и НА, и др.

Заключение

Накапливается все больше данных, говорящих в пользу того, что обмен катехоламинов осуществляется по нескольким путям (окисление с помощью моноаминоксидазы, метоксилирование, превращение по «хиноидному» пути, образование парных соеди-

нений и т. д.). Большое значение в обмене и функции катехоламинов имеет связывание белками («протеидизация») как самих гормонов-медиаторов, так и продуктов их превращения.

Имеются данные, указывающие на биокаталитические и регуляторные функции «хиноидного» пути превращения катехоламинов. Однако мы полагаем, что и процессы метоксилирования и окисление под влиянием моноаминоксидазы не являются только процессами инактивирования адреналина, норадреналина и других катехоламинов. Нужно думать, что каждый путь превращения этих веществ включает в себя и проявление новых свойств и функций и возможности частичного или полного инактивирования. Высказано предположение о возможной роли метоксилирования в процессе «переключения» обмена катехоламинов с одного пути на другой.

Л и т е р а т у р а

- Бару А. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, № 2, 48.
Бару А. М. Биохимия, 1962, 27, 260.
Барц М. П. Биохимия, 1957, 22, 677.
Барц Ж. П. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, № 6, 61.
Барц М. П. В кн.: V Междунар. биохим. конгресс. Реф. секц. сообщений, т. 1, М., 1961, 23.
Гайсинская М. Ю. Труды Харьк. мед. ин-та, 1957, 15, 145.
Гайсинская М. Ю. В кн.: V Междунар. биохим. конгресс. Реф. секц. сообщений, т. 2, М., 1961, 386.
Гайсинская М. Ю., Утевский А. М. Укр. Биохим. ж., 1962, 34, 237.
Калиман П. А. Биохимия, 1961, 26, 284.
Калиман П. А. Вopr. мед. химии, 1960, 6, 635.
Калиман П. А. Вopr. мед. химии, 1962, 8, 407.
Кулинский В. И. Изменения обмена катехоламинов при острой лучевой болезни в эксперименте. Дисс. канд. Харьков, 1961.
Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 537.
Осинская В. О. В сб.: Совр. вopr. физиол. и патол. эндокр. желез. Харьков, 1959, 118.
Осинская В. О. В кн.: V Междунар. биохим. конгресс. Реф. секц. сообщений, т. 1, М., 1961, 554.
Рукавишникова С. М. В кн.: Труды Харьк. мед. ин-та, 1963, 59.
Утевский А. М. Укр. Биохим. ж. 1936, 9, 3, 833.
Утевский А. М. Успехи биол. химии, 1950, 1, 433.
Утевский А. М. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 19.
Утевский А. М. В кн.: Докл. 9-го Всес. съезда физиологов, т. 3, 1959, 147.
Утевский А. М. В кн.: 5-й Междунар. биохим. конгресс.— Реф. секц. сообщений, т. 1, М., 1961, 568.
Утевский А. М., Бутом М. Л., Биохимия, 1947, 12, 383.
Утевский А. М., Осинская В. О., Калиман П. А. В сб.: Проблемы эволюции функций и энзимохимии процессов возбуждения. М., 1961, Изд-во АН СССР, 359.
Эйдельман М. М. Труды Харьков. Мед. об-ва и Укр. ин-та эксп. эндокринологии, 1958, 10, 201.
Axelrod J. Physiol. Rev. 1959, 39, 751.
Vasq Z. M. J. Pharmacol. and Exptl., Therap., 1949, 95, 1.
Barondes S. H. J. Biol. Chemistry, 1962, 237, 204.

- Blaschko H. Pharmacol. Rev., 1952, 4, 415.
 Euler U. S. Noradrenaline. Philadelphia, USA, 1956.
 Lerner A. B., Case J. D. J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 6085.
 Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y. J. Biol. Chem., 1960, 235, 1992.
 Lund A. Acta pharmacol. toxicol., 1949, 5, 231.
 Lund A. Acta pharmacol. toxicol., 1950, 6, 137.
 Shaw F. H. Biochem. J. 1938, 32, 19.
 Sutherland E. W., Rall T. W. Pharmacol. Rev., 1960, 12, 265.
 Szent-Györgyi A. Bioenergetics. Acad. Press, N. Y., 1957.
 Szent-Györgyi A. Introduction to ■ Submolecular Biology. Acad. Press, N. Y., 1960.
 Weil-Malherbe, H. Bone A. D. Lancet, 1953, 1, 974.

О роли катехоламинов в деятельности симпатической нервной системы

Проф. А. В. Кибяков

Кафедра нормальной физиологии Первого Ленинградского медицинского института
им. акад. И. П. Павлова

Три основных вопроса, по нашему мнению, определяют основное содержание проблемы роли катехоламинов в функции симпатической нервной системы. Первым из них является вопрос о взаимоотношении между хромафинной тканью и симпатической нервной системой.

Известно, что наиболее биологически активные представители этой группы аминов — норадреналин и адреналин, являются химическими посредниками между симпатическим постганглионарным звеном и эффекторными органами, а также между нейронами в некоторых участках центральной нервной системы. В настоящее время, пожалуй, не вызывает сомнений, что по своей химической природе наиболее распространенный ■ организме симпатин «Е» является норадреналином; это подкрепляется значительным количеством фактов, полученных ■ опытах на теплокровных животных.

Катехоламины содержатся в симпатических нервах и мозге. У теплокровных в этих структурах обнаружено 50% допамина и 50% норадреналина. Адреналин либо совсем не обнаруживают, либо находят лишь его следы. Правда, адреналина много в экстрактах паравертебральных ганглиев, но, вероятно, обнаруженный здесь адреналин не нервного происхождения, а является секретом хромафинных клеток, присутствующих в симпатической нервной системе.

Гомогенаты симпатических нервов и ганглиев способны синтезировать допамин и норадреналин из тирозина и допа, но при этом адреналин не находят. Все эти данные полностью согласуются с физиологическими данными о том, что эффекты симпатических нервов более близки к фармакологическому действию норадреналина, чем адреналина.

В симпатических нейронах катехоламины распределены неравномерно. Так, цитоплазма содержит допамин и норадреналин, а также фермент *l*-допа — декарбоксилаза, превращающий *l*-допа в допамин, в то время как в гранулах содержится только норадреналин. Отсюда можно предполагать, что синтез норадреналина осуществляется главным образом в цитоплазме, а накопление его происходит в особых структурах — гранулах (Schumann, 1960).

Вполне возможно, что интенсивность синтеза медиатора в значительной степени регулируется концентрацией исходного материала. По крайней мере, недостаток холина заметно отражается на количестве синтезируемого мозговым гомогенатом ацетилхолина (Гуткин, 1962). Если это так, то следует обратить внимание, что для синтеза норадреналина исходным материалом могут служить не только вещества, содержащиеся в нейронах симпатической системы, но и вещества родственной этой системе хромафинной ткани. Близость этих двух систем демонстрируется не только родством онтогенетического происхождения, однородностью химической природы их секретов и сходством физиологического действия, но эта близость в филогенетическом ряду иногда превращается в слияние функций.

Так, у медицинской пиявки в ее брюшной цепочке среди типичных нервных клеток имеются хромафинные клетки, имеющие отростки типа аксонов. Последние входят в состав передних нервов, при раздражении которых учащается автоматический ритм латеральных сосудов. Раздражение задних холинэргических нервов, наоборот, замедляет ритм этих сосудов (Gaskell, 1919). Раздражение, приложенное непосредственно к нервному стволу, или совсем остается без ответа, или вызывает лишь весьма слабый ответ. Особенно часто оно безуспешно, когда приложено непосредственно к перерезанному нерву. И только при раздражении самого ганглия или брюшной цепочки можно регулярно наблюдать изменение ритма латерального сосуда (при этом следует один из нервов предварительно перерезать, чтобы исключить одновременное влияние антагониста). Следовательно, только те импульсы, которые поступают из тела клетки, могут распространяться до окончаний и передаваться мышце сосуда, вызывая ее сокращение. Импульсы, возникающие в нервном стволе, в середине этого пути, не достигают мышц сосудов, не вызывают их сокращения. Однако в наших опытах (Кибяков и Юндт, 1949) оказалось, что предварительная стимуляция

ганглия приводит к возможности последующего результативного раздражения нервного ствола и даже после перерезки последнего.

Отсюда мы приходим к заключению, что для нормальной функции нервных волокон медицинской пиявки, по-видимому, необходима постоянная секреция соответствующих клеточных структур, и данном случае, вероятно, хромафинных клеток, затем распространение этого секрета вдоль аксона, чтобы тем самым обеспечить освобождение в нервных окончаниях медиатора для передачи импульсов реагирующему органу. Правильность такого предположения подкрепляется данными Гаскелла, который обнаружил распространение хромафинной реакции вдоль нервного ствола, а также результатами наших исследований, в которых предварительная стимуляция ганглия была заменена приложением раствора адреналина к месту разреза нерва. После приложения адреналина раздражение нервного ствола также вызывает учащение ритма латерального сосуда. Сходные результаты были получены и при исследовании задних холинэргических нервов.

Естественно, возникает вопрос, можно ли повторить аналогичные опыты на позвоночных животных. У этих животных прежде всего весьма трудно в условиях естественного кровообращения вызвать «истощение» периферических эффектов при длительных повторных раздражениях симпатического нерва. Однако это оказалось возможным после удаления у животных мозгового вещества обоих надпочечников. Так, на шестые-седьмые послеоперационные дни многократное раздражение симпатического моторного постганглионарного нерва, вызывающего сокращение гладкой мышцы ретрактора полового члена у собаки, быстро приводит к выпадению сократительного ответа. Так же, как на нервах медицинской пиявки, этот эффект восстанавливается, если провести предварительную стимуляцию преганглионарного ствола. Восстановление функции постганглионарного звена при этом носит временный характер и при дальнейшем повторении раздражения эффект сокращения снова исчезает. Однако вторичная стимуляция преганглионарного ствола вновь обеспечивает возможность результативного раздражения постганглионарного нерва. Кроме того, оказывается, что имеется еще другая возможность не только вызвать восстановление сократительных эффектов раздражения постганглионарного звена, но и вообще избежать появления «истощения» этих эффектов у оперированных животных. Это возможно при систематическом введении им адреналина. Правда, для этой цели можно использовать и однократное введение данного гормона, но в таком случае восстановление эффекта будет кратковременным. Далее, обращает внимание и другое важное условие, а именно: восстановление функции симпатического нерва оперированных живот-

ных при введении адреналина происходит только на нервах не перерезанных, т. е. сохранивших связь с телом своих клеток. Если нерв на одной стороне перерезан, то его функция не восстанавливается при введении адреналина в кровеносную систему оперированного животного. Здесь можно добиться восстановления функции лишь прямым приложением раствора адреналина к месту разреза нерва. Как и в опытах на нервах медицинской пиявки, приложение адреналина обеспечивает восстановление функции постганглионарного звена, хотя оно появляется только через 25—40 мин. после приложения адреналина (Кибяков, 1950). Наши данные предполагают процесс распространения медиатора по аксону и полностью согласуются с результатами исследований других авторов. Так, Краузе (Krause, 1955) обнаружил, что понижение содержания ацетилхолина в седалищном нерве лягушки вследствие продолжительной стимуляции будет меньше при сохранении связи нерва с центром, чем при ее нарушении. Автор предполагает, что отделение нерва от клетки прекращает снабжение медиатором или синтезирующим его ферментом, которое происходит в интактном нерве. Известно также, что при перерезке нерва концентрация холинацетилазы, фермента, синтезирующего ацетилхолин, падает в дистальном отрезке и увеличивается в проксимальном (Feldberg, 1945; Banister and Serase, 1950; Hebb and Waites, 1956). По-видимому, фермент, нормально находящийся в нервном стволе и его окончаниях, поступает из тела нейрона. Такая интерпретация находится в согласии с данными о существовании постоянного медленного тока протоплазмы в аксоне (Weiss, 1947; Lubinska, 1954).

Все эти данные позволяют нам сделать следующие выводы:

1. Симпатическая нервная система использует для синтеза своего медиатора норадреналина не только катехоламины, содержащиеся в самой нервной системе, но и аналогичные амины, секретируемые хромафинной тканью. В связи с этим выключение секреции надпочечников приводит к заметному понижению функции симпатической иннервации органов.

2. Наши данные обнаруживают, что вещества, исходные для синтеза симпатина, могут усваиваться только лишь клеточными структурами нейронов симпатической системы, в полной аналогии в этом отношении с холинэргической системой. В телах клеток протекает основной синтез медиатора: последний, распространяясь по аксону, достигает нервных окончаний, где и выполняет свою функцию. У позвоночных животных по аксону распространяются и ферменты, синтезирующие медиаторы, обуславливая в нервных окончаниях дополнительный синтез из продуктов синаптического расщепления медиатора.

3. По-видимому, у ряда беспозвоночных синтез медиатора наблюдается только в телах нервных клеток, а в нервных окончаниях он отсутствует, что и определяет выраженную зависимость

функции нервного ствола от постоянной доставки медиатора из тела клетки нейрона.

Вторым важным вопросом данной проблемы является механизм опосредования медиатором нервного влияния симпатической системы на иннервируемые органы.

Среди различных тканей вегетативной иннервации гладкая мышца изучена в большей степени. За последние годы появились новые морфологические сведения, меняющие наши представления о строении данной мышцы. Результаты исследований с помощью электронной микроскопии заставляют нас отказаться от прежнего представления о синцитиальном строении гладкой мышцы. Ее, так же как и поперечно-полосатую мышцу, составляют отдельные клеточные структуры (Ruska, 1958). Имеются новые данные о нервном снабжении и характере нервной связи гладкой мышцы. В ее структуре образуются контакты не только с окончанием аксона, но и с самими аксонами и их разветвлениями, т. е. и с нервными веточками по их ходу в мышечной массе, иначе говоря, между нервными и мышечными волокнами. Правда, есть разница ■ синаптическом контакте с мышечной структурой между нервными волокнами и нервными окончаниями. В нервных окончаниях контакт более близкий; здесь синаптическая щель измеряется примерно в 50 \AA , тогда как в месте контакта самого нервного волокна приближается к величинам до 200 \AA . Однако наличие в этих местах везикул, характерных для синаптических образований, предполагает выделение медиаторов и ■ месте контакта нервных волокон с мышечными, тем более, что такие контакты имеются лишь ■ определенных местах по ходу нервного волокна. Наше прежнее представление о весьма скупом, за редким исключением (например, глазные мышцы), нервном снабжении гладких мышц, не соответствует действительности. Оно значительно пополняется оригинальными синаптическими образованиями (Caesar, Edwards and Ruska, 1957).

Физиологические исследования синаптической передачи нервных импульсов на гладкую мышцу весьма редки. Они, естественно, стали возможными лишь с использованием микроэлектродной техники и проведения экспериментов на клеточном уровне. Поскольку одни из первых исследований такого рода были проведены в нашей лаборатории (Орлов, 1961, 1962), мы и воспользуемся ими для демонстрации механизма синаптической передачи.

Наши исследования были проведены, ■ отличие от опытов других авторов, не на кусочке мышечной ткани, а на целой мышце и даже в условиях естественного кровообращения и без изоляции от тела животного. Объектом исследования служила гладкая мышца ретрактора полового члена собаки, не имеющая нервных клеток в своей мышечной толще. Эта мышца удобна

для эксперимента и по своей иннервации, характеризующейся длинными постганглионарными нервными стволами как симпатической, так и парасимпатической системы. Естественно, в данной работе я буду останавливаться лишь на симпатической иннервации, являющейся здесь моторной.

Как известно, одиночное раздражение, приложенное к двигательному нерву скелетной мышцы, вызывает в обычных физиологических условиях одиночное сокращение этой мышцы, чему предшествует изменение потенциала клеточной мембраны в форме потенциала концевой пластинки, так называемого синаптического потенциала, который превращается в распространяющийся ток действия. Одиночное раздражение различной продолжительности, прикладываемое к постганглионарному симпатическому нерву, не вызывает сокращения гладкой мышцы. Однако на отдельной мышечной клеточной структуре регистрируется медленно развивающаяся деполяризация. Представляло интерес выяснить, во всех ли мышечных волокнах появляется одинаковая деполяризация. Раздражение симпатического нерва предполагает в нашем случае возникновение возбуждения во всех нервных волокнах, иннервирующих эту мышцу. Между тем было обнаружено, что при перемещениях микроэлектрода к дистальному концу мышцы значительно понижается величина деполяризации. Отсюда следует, что не все мышечные волокна имеют одинаковое нервное снабжение, и распространение возбуждения от одних волокон до других определяется не непосредственной связью с нервными элементами. Возможно, оно обусловлено диффузией медиатора. По крайней мере на фоне длительного ритмического подпорогового раздражения одиночное раздражение вызывает более значительную деполяризацию и дистальных мышечных волокон.

Ритмическая стимуляция нерва вызывает нарастание синаптической деполяризации до критического уровня (19—20 мв), вызывающего появление спайковых потенциалов и сокращение мышцы. Увеличение частоты раздражения укорачивает время нарастания до критического уровня и соответственно увеличивает количество спайков. Однако частота спайков не совпадает с частотой раздражения, сказывается влияние синаптического трансдуцера.

Увеличение продолжительности ритмического раздражения до 10—15 сек. в конце концов прекращает спайковую активность, исчезают отдельные токи действия. Вместо них регистрируется длительное платообразное отрицательное колебание, т. е. возникает стабильность мембранного потенциала. При появлении этого плато мышца может расслабляться. Появление этого плато можно объяснить чрезмерным накоплением медиатора и развитием его вторичного действия, о котором будет идти речь несколько позднее.

Увеличение частоты раздражения также имеет свои пределы. Так, частота раздражения свыше 30 ударов в 1 сек. уже замедляет нарастание синаптической деполяризации. Частота стимуляции 50—60 ударов вызывает незначительные сдвиги мембранного потенциала или последний даже остается без изменений, развивается пессимальное торможение.

Приложение через микроэлектроды на поверхность мышечного волокна адреналина и норадреналина обнаруживает опять-таки появление первоначальной деполяризации и последующих токов действия, полностью напоминающих эффекты раздражения симпатического нерва. При стимуляции нерва подпороговой силой и при приложении подпороговой концентрации норадреналина происходит суммация, появляется деполяризация токов действия и наступает мышечное сокращение.

Наоборот, удаление мозгового вещества обоих надпочечников демонстрирует на шестые-восьмые послеоперационные дни недостаток медиатора. При этом в качестве основного симптома фигурирует истощаемость эффектов. При одиночных раздражениях, следующих друг за другом с интервалом в 10—15 сек., амплитуда деполяризации постепенно уменьшается и на пятые-шестые стимулы она совсем не возникает. Изменяется характер ответа и на ритмическую стимуляцию. Так, для достижения критического уровня деполяризации нужны не три-четыре импульса, как это требуется для неоперированных животных, а шесть-восемь импульсов. При этом с каждой последующей стимуляцией для вызова синаптической деполяризации необходимо прибегать к все большей частоте раздражения. Вместе с тем, приложение норадреналина или адреналина обнаруживает, что чувствительность гладкой мышцы к действию медиатора не только не понизилась, но даже несколько повысилась. Систематическое введение оперированным животным адреналина снимает нарушения, вызванные удалением надпочечников. Аналогично операции действует и введение резерпина.

На основании приведенных данных мы приходим к следующим выводам:

1. Полученные данные убедительно подкрепляют представление о медиаторной природе нервного влияния симпатической системы на гладкую мышцу.

2. Это влияние так же, как и в скелетной мышце, развивается через воздействие на мембрану мышечного волокна.

3. Эффект складывается из возникновения начальной деполяризации, которая усиливается последующими импульсами и достигает критического уровня, обеспечивающего возникновение и распространение спайкового потенциала. В отличие от скелетной, на гладкой мышце критический уровень деполяризации развивается лишь при ритмической стимуляции.

4. Проведение возбуждения по гладкомышечному волокну

обеспечивается током действия, тогда как передача возбуждения от одного волокна до другого, по всей вероятности, обусловлена диффузией медиатора.

Третьим существенным вопросом является вопрос о механизмах, определяющих различие между стимулирующим и тормозящим влиянием симпатической нервной системы на ткани.

Одно из первых современных объяснений этого вопроса дает теория Кеннона и Розенблюта (Rosenblueth and Cannon, 1932). Согласно этой теории существует два рода симпатина: Е и I, которые возникают в результате соединения однородного медиатора, освобождающегося в симпатических окончаниях, с разными хеморецепторами (Е и I) иннервируемой клетки. При этом оказалось, что только влияние смеси обоих симпатинов соответствует фармакологическому действию адреналина. Было высказано предположение о химической природе этих двух симпатинов, согласно которым одним из них является норадреналин, а другим — адреналин. Однако эта теория встречает следующее существенное возражение.

Во-первых, мы не находим аналогии в парасимпатической нервной системе, хотя в ней также наблюдаются и стимулирующие и тормозящие эффекты. Имеются убедительные данные, что оба действия парасимпатической системы опосредуются одного и того же рода медиатором — ацетилхолином. Кроме того, известно, что медиатор, освобождающийся в окончаниях тормозящих нервов сердца, стимулирует секрецию и моторику пищеварительного тракта. Подобное явление бывает и в симпатической иннервации, но Кеннон и Розенблют объясняют его не однородностью медиатора, а тем, что оба симпатина всегда примешиваются друг к другу, поскольку в каждой ткани есть сосуды и их нервы, обеспечивающие появление симпатина Е.

В основе другой теории, которая в некоторой мере объясняет механизмы двоякого действия симпатической системы, лежит гипотеза, выдвинутая недавно Берном (Bern, 1960). Автор обращает внимание на следующую разницу между адренэргической и холинэргической системами. В окончаниях симпатических нервов накапливается больше медиатора норадреналина, чем ацетилхолина в окончаниях холинэргических нервов. Вероятнее всего, дело здесь не в интенсивности синтеза, а в скорости разрушения медиаторов. Ацетилхолин разрушается холинэстеразой быстрее, чем норадреналин аминоксидазой и О-метилтрансферазой и другими ферментами. Истинная холинэстераза концентрируется в синаптических структурах, а ложная рассеяна по тканям, выполняя свою барьерную функцию. Ферменты, разрушающие катехоламины, нигде не концентрируются и находятся только в рассеянной форме. В связи с этим ацетилхолин может сохраняться лишь в синаптических везикулах, а норадреналин находится и в гранулах и в цитоплазме.

Второй особенностью симпатической постганглионарной иннервации является возможность вызвать здесь эффект приложением ацетилхолина. В этом случае ацетилхолин может вызывать симпатические эффекты даже после атропинизации. Данное периферическое действие ацетилхолина подобно действию никотина, развивается в симпатических ганглиях. Оно опосредуется постганглионарным нейроном и его медиатором норадреналином. Когда запасы норадреналина исчерпаны, например, обработкой резерпином или при дегенерации этих нейронов, ацетилхолин не оказывает обычного действия. Далее Берн ставит вопрос ограничивается ли функция холинэргических нервных волокон в симпатической системе только преганглионарным его звеном. Известно, что холинэргические волокна обнаруживаются и в постганглионарном звене этой системы. Они обнаружены в симпатической иннервации сосудов задних конечностей, в симпатическом нерве мигательной мембраны, в селезеночном нерве и во многих других симпатических нервах. А у потовых желез предполагается, что весь состав симпатических нервов состоит из холинэргических нервных волокон. Эффекты этих постганглионарных холинэргических волокон прямо противоположны эффектам адренэргических волокон. На основании собственных данных Берн предположил, что холинэргические и адренэргические волокна постганглионарного ствола симпатической системы являются одними и теми же нервными волокнами. В связи с этим автор полагает, что не только преганглионарное звено симпатической системы, но и ее постганглионарный ствол также холинэргической природы и в своих окончаниях при возбуждении освобождает ацетилхолин, который, по мнению автора, вызывает последующее выделение норадреналина. При истощении запасов норадреналина остается лишь непосредственное действие ацетилхолина на реагирующие органы. Отсюда различный и антагонистический эффект симпатической нервной системы объясняется действием норадреналина или ацетилхолина.

И наконец, имеется третья возможность объяснения различного влияния симпатических нервов на ткани. Бюльбринг (Bülbring, 1960) и ее сотрудники показали, что адреналин и норадреналин имеют двойное действие на гладкомышечную клетку. Одно действие адреналина развивается непосредственно на мембране гладкомышечного волокна, вызывая ее деполяризацию, возникновение возбуждения и сокращения. Другое действие направлено на изменение интенсивности метаболизма углеводов через усиление активности их энзимов. В результате увеличивается количество свободной энергии, которая обеспечивает потенциацию процессов натриевого и калиевого «насоса». Отсюда усиливаются деполяризационные процессы главным образом, за счет более медленной, зависящей от объемных процессов, фазы. Это приводит к развитию гиперполяризации мембраны клетки.

Гуткин В. И. и др.
линейной системы. К
Кибяков А. В. 1960, р. 399.
Кибяков А. В. 1960, р. 399.
Орлов Р. С. Физ. 1960, р. 275.
Орлов Р. С. Физ. 1960, р. 275.
Banister J. and Bülbring E. Ciba 1960, р. 502.
Burn J. H. Ciba 1960, р. 502.
Caesar R., Edw. 1957, 3, 867.
Feldberg W. Ph. 1957, 3, 867.
Gaskell J. F. Ph. 1957, 3, 867.
Gaskell J. F. Ph. 1957, 3, 867.
Hebb C. and W. 1957, 3, 867.
Krause M., Acta 1957, 3, 867.
Lubinska L. Nat. 1957, 3, 867.
Rosenbluth A. 1957, 3, 867.
Ruska H. Exptl. 1957, 3, 867.
Schäfer H. Ciba 1957, 3, 867.
Weiss P. XVII Int 1957, 3, 867.

к понижению ее возбудимости и расслаблению мышцы. Авторы показали, что адреналин усиливает активность фосфорилазы, усиливает расщепление углеводов. В условиях понижения запасов гликогена прибавление адреналина действует аналогично добавлению глюкозы. При обработке ткани иодоацетатами адреналин вызывает только стимулирующее действие, а его тормозящее влияние совсем не проявляется. Было показано, что адреналин ускоряет выход натрия из клетки в два раза по сравнению со средой, не содержащей адреналина. Наоборот, в опытах, где натрий был заменен литием, который характеризуется значительно более медленным выходом из клетки, адреналин прекращает свое тормозящее действие. Данная гипотеза предполагает, что адреналин, норадреналин как гормоны и как медиаторы вызывают в организме два действия, противоположные друг другу. Оба они возникают в одной и той же клетке. Конечный эффект определяется превалированием одного действия над другим. Какое же действие будет превалировать, зависит, по мнению автора, от исходного состояния реагирующей ткани.

Л и т е р а т у р а

- Гуткин В. И. Влияние депанкреатизации на состояние компонентов холинэргической системы. Дисс. канд. Л., 1962.
- Кибяков А. В. и Юндт З. Ф. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1949, 12, 399.
- Кибяков А. В. О природе регулирующего влияния симпатической нервной системы. Казань, 1950.
- Орлов Р. С. Физиол. ж. 1961, 47, 500.
- Орлов Р. С. Физиол. ж. 1962, 48, 342.
- Banister J. and Serase M. J. *Physiol.*, 1950, 111, 437.
- Bülbring E. *Ciba foundat. Sympos. on Adrenergic mechanisms*. London, 1960, p. 275.
- Burn J. H. *Ciba foundat. Sympos. on Adrenergic mechanisms*. London, 1960, 502.
- Caesar R., Edwards G. and Ruska J. *Biophysic and Biochem. Cytol.*, 1957, 3, 867.
- Feldberg W. *Physiol. Rev.*, 1945, 25, 596.
- Gaskell J. F. *Philos. Trans.*, 1914, 205, 153.
- Gaskell J. F. *Gen. Physiol.*, 1919, 2, 73.
- Hebb C. and Waite G. J. *Physiol.* 1956, 132, 667.
- Krause M., *Acta physiol. polonica*, 1955, 6, 33.
- Lubinska L. *Nature*, 1954, 173, 867.
- Rosenblueth A. and Cannon W. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 99, 398.
- Ruska H. *Exptl. Cell. Res.* 1958, Suppl. 560.
- Schumann H. *Ciba foundat. Sympos. on Adrenergic mechanisms*. London, 1960, p. 6.
- Weiss P. *XVII Int. Physiol. Congress. Oxford*, 1947, p. 101.

Адренэргические медиаторы и их значение при оценке состояния вегетативной нервной системы

Проф. Г. Н. Кассиль

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции Академии наук СССР

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что при изучении нейро-эндокринно-гуморальных взаимоотношений в организме должны учитываться все продукты обмена веществ (метаболиты), поступающие из органов в общую циркуляцию. Наряду с гормонами и медиаторами определенное физиологическое значение имеют многочисленные химические соединения, сопровождающие специфические вещества и связанные с ними в сложные активные комплексы.

Принято считать, что гормональные вещества обладают «миметическими» свойствами, т. е. влияют на эффекторные образования, вызывая действие, аналогичное раздражению соответствующих вегетативных и двигательных нервов. Однако это не исключает их «невротропного» влияния на нервные окончания, нервные клетки и синапсы. При этом химические вещества могут играть роль гуморального звена рефлекторной дуги.

Хорошо известно адренэргическое действие многочисленных катехоламинов, образующихся в некоторых тканях и органах и обеспечивающих не только сохранение и поддержание эрготропного тонуса всего организма, но и симпатических элементов центральных и периферических отделов нервной системы.

Мы уже неоднократно указывали (Гращенков, Кассиль, 1960; Кассиль, 1963), что наиболее адекватным методом исследования состояния вегетативной нервной системы в эксперименте и клинике является определение биологической активности крови (соотношения к ней симпато- и парасимпатомиметических метаболитов).

Биологическая (физиологическая) активность крови, тестируемая на общепринятых объектах (сердце и сосуды лягушки, спинная мышца пиявки, гладкая мускулатура тепло- и холодно-кровных животных, нервномышечный препарат лягушки, матка морской свинки или кошки и т. д.), зависит от наличия свободных и связанных форм активно действующих медиаторов (адреналина, норадреналина, их предшественников и продуктов превращения, гистамина, ацетилхолина, серотонина и др.), состояния ферментных и связывающих систем, наличия активаторов и ингибиторов, образования и распада метаболитов и антиметаболитов, ионного состава крови, особенно соотношения калия, кальция и магния, а также содержания микроэлементов, в частности соединений меди (церулоплазмина).

Повышение симпатической активности крови может зависеть в равной мере от накопления симпатинов и снижения уровня парасимпатинов. Точно так же снижение симпатической активности крови обусловлено в одних случаях уменьшением количества симпатинов, а в других накоплением парасимпатинов.

Широко распространенное исследование биологической активности крови испытуемого на изолированном сердце лягушки может дать известное представление о суммарной симпатической и парасимпатической активности. В известной степени оно отражает преобладание эрго- или трофотропных механизмов организма здорового или больного человека. При исследовании очень важно отдифференцировать симпатические и парасимпатические эффекты. С этой целью исследования проводятся на атропинизированном и эрготаминизированном сердце лягушки.

Сравнение результатов, полученных при испытании различных разведений крови на нормальном и атропинизированном сердце лягушки, позволяет судить о содержании в испытуемой жидкости парасимпатических метаболитов. В обычных условиях они, как правило, маскируются симпатинами. Но и симпатическая активность крови снижается при наличии в ней парасимпатинов.

После того, как парасимпатические элементы сердца лягушки оказываются заблокированными атропином и парасимпатины перестали на них действовать, симпатический эффект возрастает. Аналогичное исследование проводится на эрготаминизированном сердце (с выключенными симпатическими элементами). В этих случаях, учитывая усиление парасимпатического эффекта, можно определить истинное содержание парасимпатинов.

Исчезновение или ослабление эффекта при перфузии сердца различными разведениями испытуемой жидкости дает некоторое представление о концентрации биологически активных веществ в исходном растворе. Чем ниже концентрация вещества, тем быстрее ослабевает или исчезает эффект. Полученные результаты сравнивают с эффектом, полученным при действии на сердце адреналина.

Еще на заре нейро-гуморальной эры высказывались предположения, что симпатины идентичны адреналину. В дальнейшем, когда было установлено, что адреналин подвергается в организме различным превращениям, в результате которых образуются промежуточные продукты со своеобразным строением и особыми, подчас антагонистическими свойствами, проблема строения симпатинов значительно усложнилась.

Кеннон и Бакк (Cannon, Bacq, 1931) установили, что физиологическое действие адреналина и симпатина несколько различно. На фоне действия препаратов эрготамина симпатин вызывает повышение кровяного давления, а адреналин — снижение.

Адреналин расслабляет матку кошки, симпатин не оказывает на нее заметного влияния. В связи с этим высказано предположение, что существуют два симпатина: симпатин I (тормозящий) и симпатин E (возбуждающий).

Симпатин, поступающий в кровь из возбуждаемой или угнетаемой области, предварительно соединяется с какой-то субстанцией, заключенной в клетках эффекторного органа, и образует в ней комплексное соединение МГ или МЕ, которое диффундирует в кровь, вызывая нередко генерализованный эффект. Бакк (Bacq, 1934) высказал предположение, что тормозящий симпатин I является адреналином, а возбуждающий симпатин E — норадреналином.

Эйлер (Euler, 1956) считает, что можно говорить о симпатине H (норадреналин) и симпатине A (адреналин), но не о симпатинах I и E в понимании Кеннона и Розенблюта (Cannon, Rosenblueth, 1949). Аналогичную точку зрения высказывает Дейл (Dale, 1956), который считает, что норадреналин имеет особое значение для передачи нервных импульсов в постганглионарных симпатических нервных волокнах и эффекторных клетках.

Эйлер утверждает, что норадреналин является важнейшей составной частью симпатинов. Это подтверждается следующими экспериментальными данными: 1) норадреналин обнаруживается в симпатических нервах, 2) дегенерация и регенерация симпатических волокон сопровождается исчезновением и появлением норадреналина, 3) периферическая и рефлекторная стимуляция симпатических нервов приводит к выделению норадреналина в кровяное русло, 4) некоторые фармакологические вещества одинаково стимулируют или подавляют действие норадреналина и симпатинов, 5) выделение норадреналина с мочой не уменьшается после удаления надпочечников.

В настоящее время установлено, что производные адреналина и норадреналина, так же, как и их предшественники (диоксифенилаланин, диоксифенамин, тирамин, окситирамин), могут оказывать на обменные процессы различное влияние. От соотношения тех или иных продуктов превращения адреналина и норадреналина, образующихся при нервном импульсе, зависит конечное действие симпатинов, т. е. осуществляется трофическое влияние симпатической нервной системы на клетки, ткани и органы.

Особо важное значение в физиологических процессах имеет допамин.

Мы так же, как и А. М. Утевский (1957, 1959, 1962), представляем симпатин не в виде статического комплекса, содержащего определенные количества норадреналина и адреналина, а в виде системы, составные части которой подвергаются постоянным обменным превращениям (окисляются и восстанавли-

ваются, образуют белковые комплексы, метилируются и демети-
лируются).

Как указывает А. А. Титаев (1960) при раздражении симпатических нервов общее содержание катехоламинов в соответствующих эффекторных образованиях почти не увеличивается, но меняется соотношение адреналина, норадреналина и их дегидроформ. Симпатины различных органов отличаются друг от друга содержанием адреналина и норадреналина. Так, Гудалл (Goodall, 1951) указывает, что сердечный симпатин содержит от 7 до 26% адреналина и от 74 до 93% норадреналина, Торда и Вольф (Torda, Wolff, 1950) обнаружили в сердечном симпатине 3,18% адреналина, а в печеночном — 1,29%.

Для того, чтобы судить о химической природе симпатинов крови при различных физиологических и патологических состояниях организма, необходимо наряду с биологическими пробами исследовать содержание адреналина, норадреналина, их предшественников и продуктов превращения.

Некоторые предварительные данные, полученные нами совместно с Э. Ш. Матлиной и Р. А. Соколинской (1959, 1962), позволяют высказать предположение, что в основном симпатическая активность (положительный инотропный эффект на изолированном сердце лягушки) крови у здоровых людей обусловлена фракцией «хромогенов», содержащей норадреналин. У больных с поражениями диэнцефальной области, т. е. со значительными нарушениями регуляции функций, наиболее высокой симпатической активностью обладает фракция неокисленного адреналина.

Однако выводы эти требуют уточнения, поскольку уровень адреналиноподобных веществ в крови определялся методом Шоу с дополнениями А. М. Утевского и Бутом, что, как известно, недостаточно для точной количественной характеристики.

Различие в физиологических свойствах адреналина и норадреналина изучено довольно подробно, хотя до сих пор в литературе встречаются противоречивые высказывания. Во многих отношениях эти катехоламины действуют одинаково, хотя в их действии имеется выраженное количественное различие. Но на некоторые функции организма адреналин и норадреналин оказывают различное, нередко противоположное влияние.

Так, повышение кровяного давления может быть вызвано как действием норадреналина на стенки артериол (сокращение судистого русла), так и усилением деятельности сердца под влиянием адреналина. Норадреналин вызывает брадикардию (рефлекторную!), а адреналин — тахикардию. Адреналин расслабляет девственную матку кошки, а норадреналин на нее не действует (Furchgott, 1955) и т. д.

Соотношение адреналина и норадреналина в крови и моче здоровых людей и больных с различными формами патологии имеет большое значение для состояния органов, физиологических

систем и организма в целом. Но мы еще не располагаем достаточным фактическим материалом для того, чтобы делать какие-либо окончательные выводы о роли и значении отдельных фракций адреналина для нейро-гуморальной регуляции.

Как показывают данные, полученные в нашей лаборатории (Э. Ш. Матлина, Д. И. Шагал, М. Л. Райт и др.), при некоторых формах нервной патологии значительно изменяется соотношение адреналина и норадреналина в суточной моче. Однако не всегда содержание адреналиноподобных веществ в крови соответствует уровню их экскреции с мочой. Например, при гиперсомнии и нарколепсии уровень адреналиноподобных веществ в крови снижен, а выделение норадреналина с мочой увеличено (М. Л. Райт). Это можно толковать как повышенное выведение норадреналина из организма и как усиленное потребление катехоламинов тканями и органами.

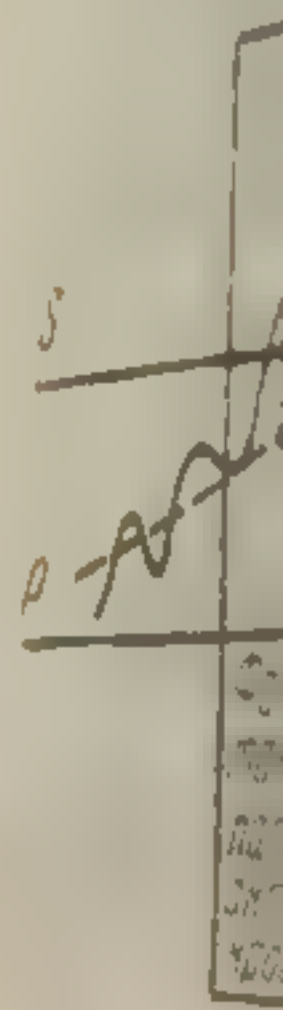
Нам неоднократно приходилось наблюдать, что на высоте симпато-адреналового криза (сужение сосудов, побледнение кожных покровов, повышение кровяного давления, тахикардия, озноб, дрожь, мигрень, страх, гипертермия и т. д.) общее содержание адреналиноподобных веществ в крови снижено по сравнению с нормой, отсутствуют неокисленные формы адреналина, повышено содержание его обратимо-окисленных форм. Повышение симпатической активности в крови наблюдается обычно перед кризом — период прогрессирующего нарастания клинической симптоматики.

Можно привести немалое количество и собственных, и литературных данных, показывающих, что уровень адреналина в крови не соответствует состоянию и «настройке» вегетативной нервной системы. Клиницисты уже давно обратили внимание, что при гипертонической болезни симпатическая активность крови снижена (см. Титаев, 1960). В то же время при травматическом шоке в фазе резкого истощения симпатических центров и перевозбуждения парасимпатической нервной системы уровень адреналина в крови достигает очень высоких цифр (Смирнова, Кочкарева, 1935, Титаев, 1960).

На основании экспериментальных данных, полученных нами в сотрудничестве с И. Л. Вайсфельд, Э. Ш. Матлиной, Р. А. Соколинской, С. В. Уголевой и Г. Л. Шрейбергом, мы составили схему возникновения и развития симпато-адреналового криза (см. рисунок).

Схематически взаимоотношения между симпатической и парасимпатической активностью крови можно представить в виде волнообразной кривой, колебания которой в нормальном здоровом организме не выходят за пределы гомеостаза, условно очерченные двумя линиями — верхней, ограничивающей симпатические реакции, и нижней, ограничивающей парасимпатические реакции.

Людоед
сам...
но...
лестические...
ление симпат...
крови (пусков...
В ответ на...
екает компенс...
(корректирующих)



Фазовое раз...
Параллельные л...
баний. Верхняя л...
вая (P)—парасим...
биологической а...
клинических пр...
стими линиями, х

В некоторых слу...
усилится в сторону...
причем колебания ес...
На каком-то этапе ко...
ине, противорегули...
системы оказываются...
тансированного повы...
В этой фазе пост...
сирое накопление...
тивирует как перифер...
системы, так и адрен...
ал., 1959 и др.) показы...
задних ядер гипоталам...
рующими системами...
эргических элементов

Любое раздражение как экзо-, так и эндогенного порядка (эмоциональное возбуждение, охлаждение, колебания атмосферного давления, пищевые, аллергические, эндокринные, фармакологические воздействия и т. д.) может вызвать первичное усиление симпатической (resp. парасимпатической) активности крови (пусковой момент).

В ответ на усиление симпатической активности организм отвечает компенсаторной реакцией со стороны парасимпатических (корректирующих) механизмов.



Фазовое развитие симпато-адреналового криза (схема)

Параллельные линии — условные границы гомеостатических колебаний. Верхняя линия (S) ограничивает симпатические реакции, нижняя (P) — парасимпатические реакции. Сплошная кривая — колебания биологической активности крови. Прерывистая кривая — колебания клинических проявлений криза. Участки, ограниченные прерывистыми линиями, характеризуют сменяющие друг друга фазы клинических проявлений криза

В некоторых случаях фазовые колебания могут постепенно усилиться в сторону преобладания симпатической активности, причем колебания ее нередко выходят за пределы гомеостаза. На каком-то этапе компенсаторные (корректирующие, регулирующие, противорегулирующие) механизмы парасимпатической системы оказываются недостаточными и возникает фаза несбалансированного повышения симпатической активности крови.

В этой фазе постоянно нарастающее и недостаточно компенсируемое накопление адреналиноподобных веществ в крови активирует как периферические элементы симпатической нервной системы, так и адренэргические элементы ретикулярной формации мозгового ствола. Работы ряда авторов (Weil-Malherbe et al., 1959 и др.) показывают, что адреналин и норадреналин проникают в центральную нервную систему только в области задних ядер гипоталамуса, непосредственно связанной с активирующими системами мозга. Возбуждение адреналином адренэргических элементов ретикулярной формации играет немало-

важную роль в усилении симпатического тонуса и в возникновении своеобразного порочного круга, приближающего «критическую точку».

Клинические наблюдения показывают, что постепенно развивающиеся явления «симпатотонии» периодически сменяются кратковременной парасимпатической симптоматикой, во многих случаях затрудняющей расшифровку наблюдаемых явлений. По-видимому, возникновение их связано с изменением биологической активности крови в виде нарастающих симпатических и затухающих парасимпатических колебаний.

Период смешанных (продромальных) явлений постепенно сменяется явлениями выраженного симпатического криза. Для его полного развития требуется некоторое время, длительность которого зависит не только от скорости накопления симпатомиметических метаболитов, но и в значительной степени от реактивности эффекторных систем, т. е. от характера и интенсивности протекающих в органах и тканях био- и физико-химических процессов. Возникшая в эффекторах под влиянием симпатических метаболитов цепная реакция поддерживается на определенном уровне (и даже, быть может, усиливается) независимо от уровня биологической активности крови. Она регулируется не только общими, но и местными нервными, нейро-эндокринными и нейрогуморальными механизмами, об интенсивности которых нельзя судить по уровню симпатических и парасимпатических метаболитов в крови.

Экспериментальные данные показывают, что при выраженной симпатической реакции (напоминающей вегетативно-сосудистый криз), вызванной введением небольших доз адреналина и инсулина (Кассиль, 1962; Шрейберг, 1962, 1963), в крови больных повышается уровень 17-оксикортикостероидов. В тех случаях, когда кровь исследовалась перед началом симпатической реакции или в фазе преобладания парасимпатических явлений, содержание кортикостероидов в крови было снижено. Таким образом, у лиц с нормально функционирующими регуляторными механизмами период активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может смениться периодом ее компенсаторного торможения. «Стрессовые» состояния (в данном случае вегетативно-сосудистые кризы) приводят к выбросу АКТГ гипофизом и повышению секреции кортикостероидов. При этом нарастание эндогенного адреналина в крови приводит к активации обменных ядер гипоталамуса (Шрейберг, 1963) и повышению секреции коры надпочечников, которая не подавляется даже значительным повышением уровня кортикостероидов в крови.

Поступление в кровь больших количеств эндогенного адреналина и глюкортикоидов стимулирует развитие гипергликемии, являющейся одним из наиболее выраженных симптомов первых фаз вегетативно-сосудистого криза.

На этом этапе, как показывают наши данные, происходит мобилизация защитных и компенсаторных возможностей организма. В крови нарастает содержание парасимпатомиметических метаболитов, происходит перегруппировка ферментных систем, усиливаются процессы разрушения и инактивирования симпатиков (вероятно, в первую очередь адреналина и норадреналина), превращение их в связанные и окисленные (обратимо и необратимо) формы. Активность холинэстеразы, возможно, под влиянием адреналина (Беленков, 1948) снижается, изменяется соотношение ионов (калия и кальция) в крови в сторону усиления парасимпатических влияний. Несмотря на продолжающееся нарастание клинических проявлений симпато-адреналового криза, уровень адреналиноподобных веществ постепенно начинает снижаться и падает на высоте криза до очень низких цифр.

В систему регуляции включается также система гемато-энцефалического барьера (Кассиль, 1963). Можно думать, что, накапливаясь в избыточном количестве в крови, адреналин, норадреналин и другие симпатомиметические вещества начинают проникать в церебро-спинальную жидкость и мозг (не только в области заднего гипоталамуса) и вызывать антагонистические эффекты (возбуждение парасимпатических центров), что способствует усилению компенсаторных реакций и восстановлению относительного постоянства внутренней среды организма. Возбуждение периферических образований симпатической нервной системы, вызванное симпатомиметическими метаболитами, ими же подавляется после того, как они проникли через гемато-энцефалический барьер в определенные участки нервной системы.

Парасимпатомиметические сдвиги в крови обнаруживаются на высоте симпатического криза, когда явления симпатотонии настолько выражены, что даже самое тщательное клиническое исследование не дает возможности высказать предположение о наступившем переломе и начинающемся развитии второй фазы криза.

Таким образом, постепенное накопление парасимпатических метаболитов в крови, прогрессирующее снижение уровня и активности симпатических метаболитов предшествует возникновению и развитию парасимпатической фазы симпато-адреналового криза. Клинически это выражается в падении кровяного давления, брадикардии, болях в области сердца, симпатических сокращениях кишечника, обильном мочеиспускании (*urina spastica*), обильном потоотделении, поносе, гипотермии. При значительном усилении парасимпатических сдвигов наступает угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, сопровождающееся уменьшением выделения кортикостероидов в кровь и их экскреции с мочой.

Длительность второй фазы различна и нередко обусловлена длительностью и интенсивностью первой. В ряде случаев она

бывает настолько резко выраженной, что симпатическое начало криза проходит мимо внимания больного и лечащего врача.

Фазовый характер и патогенетические механизмы вегетативно-сосудистого криза удастся вскрыть путем тщательного клинического, физиологического и биохимического анализа. Окончанию криза и полному восстановлению гомеостатического равновесия обычно предшествуют затухающие колебания биологической активности крови, не сопровождающиеся сколько-нибудь заметными клиническими явлениями.

Представленная схема развития симпато-адреналового криза с известной долей вероятности может быть перенесена в другие области патологии и использована для объяснения пароксизмальных состояний, наблюдающихся при бронхиальной астме, эпилепсии, периодической болезни и т. д.

Вегетативно-сосудистые кризы принято рассматривать как «срыв компенсации». Скорее можно думать о недостаточности компенсаторных механизмов в одной фазе и о мобилизации максимального числа приспособительных и резервных возможностей организма, направленных на восстановление относительного постоянства внутренней среды и основных физиологических функций в другой фазе. Как правило, после «вегетативной бури» следует период «затишья», во время которого ритм нейро-эндокринно-гуморальных колебаний не выходит за пределы физиологических параметров.

Анализ данных, полученных при изучении роли адренэргических медиаторов у здоровых людей и больных различными формами патологии, привел нас к выводу, что состояние организма не всегда может быть выявлено путем однократного клинического или лабораторного исследования. Необходимо повторное, динамическое изучение физиологических и биохимических параметров с применением строго дозированных функциональных проб. Методика таких исследований широко разработана нашим коллективом и в настоящее время находит применение при различных заболеваниях нервной системы и внутренних органов (Гращенко, Кассиль, 1960).

Предложенная нами адреналиновая проба может быть использована для суждения о реактивности организма и, в первую очередь, о компенсаторных возможностях парасимпатической нервной системы. На введение малых доз адреналина организм реагирует совокупностью реакций, предотвращающих, сглаживающих, компенсирующих первичный симпатомиметический эффект. Интенсивность этих реакций различна у здоровых людей и больных, как и различны вызванные адреналином сдвиги со стороны физиологических и биохимических констант.

Инсулиновая проба в предложенной нами модификации может иметь значение для характеристики резервных (компенсаторных) возможностей в первую очередь симпатической нервной

системы, поскольку первичное действие инсулина на парасимпатические элементы сглаживается, корректируется возбуждением симпатических (Кассиль, Гехт, Соловьева, Уголева, 1964).

При высокой реактивности (готовности к действию) эрготропной системы введение инсулина является толчком к возникновению частичных или выраженных симпатических реакций.

Другие применяемые нами пробы (холодовая, тепловая, падутиновая) также могут быть использованы для характеристики эрго- или трофотропной настройки вегетативной нервной системы.

Все эти данные говорят о том, что исследование адренэргических (так же как и холинэргических) медиаторов может иметь решающее значение для оценки состояния вегетативной нервной системы при динамическом, а не однократном их определении.

Л и т е р а т у р а

- Беленков Н. Ю. Физиол. ж. СССР, 1948, 34, 2, 223.
Гращенко Н. И. и Кассиль Г. Н. Вестник АМН СССР, 1960, 10, 3.
Кассиль Г. Н. В кн.: II Всес. конфер. эндокр. Тезисы докладов. М., 1962, 201.
Кассиль Г. Н. В кн.: Физиология и патология диэнц. обл. головного мозга. М., Изд-во АН СССР, 1963, 289.
Кассиль Г. Н. Гемато-энцефалический барьер. Изд-во АН СССР, 1963а.
Кассиль Г. Н., Матлина Э. Ш., Соколинская Р. А. Бюлл. exper. биологии и мед., 1959, 48, 12, 31.
Кассиль Г. Н., Гехт Б. М., Соловьева А. Д., Уголева С. В. Ж. невропат. и псих. им. С. С. Корсакова, 1964 (в печати).
Смирнова Л. Г., Кочкарева К. Ш. Советская хирургия, 1935, 12.
Соколинская Р. А. В кн.: Катехоламины и их роль в регуляции функций организма. Тезисы докладов. М., 1962, 69.
Титаев А. А. Антисимпатин. М., 1960.
Утевский А. М. В кн.: Вопросы биохимии нервной системы. Киев, 1957, 131.
Утевский А. М. В кн.: Труды совещ. по вопр. нейро-гумор. и эндокр. факторов в деят. нервной системы в норме и патологии. М.—Л., 1959, 40.
Утевский А. М. В кн.: Катехоламины и их роль в регуляции функций организма. Тезисы докладов. М., 1962, 6.
Утевский А. М., Бутон М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
Шрейберг Г. Л. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 1962, 8, 3, 24.
Шрейберг Г. Л. В кн.: Физиология и патология диэнц. обл. головного мозга. М., 1963, 449.
Bacq Z. M. Ann. physiol., 1934, 10, 467.
Cannon W. B., Bacq Z. M. Amer. J. Physiol., 1931, 96, 392.
Cannon W. B., Rosenblueth A. The supersensitivity of denervated structures, N. Y., 1949.
Dale H. В кн.: Noradrenaline, Springfield, 1956, p. IX.
Euler U. S., von. Noradrenaline, Springfield, 1956.
Furchgott R. F. Pharmacol. rev., 1955, 7, 1, 200.
Goodall Mc. C. Acta physiol. Scand., 1951, 24, Suppl. 85.
Torda C., Wolff. 1950 (цит. по А. А. Титаеву, 1960).
Weil-Malherbe H., Axelrod J., Tomchik R. Science (Washington), 1959, 129, 1226.

Нервная регуляция деятельности мозгового слоя надпочечников

Проф. А. В. Тонких

Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР

Мозговой слой надпочечников, как показано эмбриологами, развивается из одного источника с симпатической нервной системой. По общему принципу все органы и ткани организма получают симпатическую иннервацию в виде конечного звена ее — постганглионарных волокон. Исключение составляет мозговой слой надпочечников, который иннервируется преганглионарными волокнами, а сам представляет собою своеобразный гомолог постганглионарных симпатических волокон. Иннервация мозгового слоя надпочечников в основном осуществляется чревными нервами, в которых проходят и секреторные волокна для него.

Чревные нервы, однако, не являются единственными проводниками секреторных импульсов к мозговому слою надпочечников. У некоторых животных, в частности у кошек (Орбели и Тонких, 1938), часть секреторных волокон к нему отходит и от верхних узлов брюшной симпатической цепочки. Много усилий в свое время было приложено различными исследователями с применением самых различных способов для доказательства секреторного значения чревных нервов для мозгового слоя надпочечников. В настоящее время этот вопрос общеизвестен и не требует подробного рассмотрения.

В физиологических условиях в целом организме животного секреция адреналина мозговым слоем надпочечников возможна при самых различных условиях: эмоциональных состояниях, асфиксии, мышечной работе, при раздражении различных афферентных нервов, а также таких влияний внешней среды, как холод и пр.

Трудно представить себе животный организм, в том числе и человеческий, вне этих влияний в какой-то степени, поэтому вопрос, имеется ли отделение адреналина в покое, собственно не имеет значения. Значительно важнее знать, при каких условиях адреналин выделяется в больших количествах и, поступая в кровь, производит уже определенные сдвиги в организме.

Чревные нервы, несущие секреторные импульсы к мозговому слою надпочечников, согласно Ленгли, получают волокна через белые соединительные ветви (г. г. *communicantes albi*) от 4—5-го грудных до 2-го поясничного нервов. Непосредственное раздражение в этой части спинного мозга в опытах Хуссея и Моли-

нелли (Houssay et Molinelli, 1925) вызывало секрецию адреналина. Эту секрецию, по-видимому, нужно отнести за счет раздражения нисходящих в спинном мозге симпатических волокон. Замыкания рефлекторной дуги на мозговой слой надпочечников при раздражении задних конечностей, ■ частности при раздражении центрального конца седалищного нерва, через эти части спинного мозга не происходит. Показав возможность рефлекторного отделения адреналина при раздражении брахиальных ■ седалищных нервов в опытах на кошках, Кэннон и Рэппорт (Cannon and Rapport, 1921) производили постепенное удаление отдельных частей центральной нервной системы, начиная с коры больших полушарий, и могли видеть рефлекторное отделение адреналина при раздражении этих нервов до тех пор, пока разрез мозга не проходил на несколько миллиметров кзади от четверохолмия. «Центр» для рефлекторного отделения адреналина они локализируют в верхнем углу IV желудочка мозга. Расположение такого центра близко к бульбарному вазомоторному центру относил и Эллиот (Elliott, 1912). Через этот центр осуществляются как возбуждательные, так и тормозные рефлексы на мозговой слой надпочечников.

В опытах на собаках, раздражая различные отделы центральной нервной системы: двигательную зону коры мозга, внутреннюю капсулу и некоторые другие части, Хуссей и Молинели видели секрецию адреналина лишь при раздражении гипоталамуса на 1—4 мм кзади от перекреста зрительных нервов.

Эти данные Хуссея и Молинели были подтверждены Мэгуном и др. (Magoun, Ranson and Hetherington, 1937). В опытах на кошках под диаловым наркозом при раздражении латеральных частей гипоталамуса они видели выделение адреналина и симпатина. Это было подтверждено затем и многими последующими авторами.

В настоящее время считается установленным, что в передне-латеральных частях гипоталамуса расположены главные центры симпатической нервной системы, откуда, по описанию многих авторов, в частности Мэгуна и Рэнсона (Magoun and Ranson, 1939), симпатические пути через задний гипоталамус, средний и продолговатый мозг спускаются в спинной. Раздражение этих отделов гипоталамуса вызывает возбуждение симпатико-адреналовой системы: выделение как адреналина мозговым слоем надпочечников, так и медиатора симпатических нервов норадреналина.

Бюлдбринг и Берн (Büldbring and Burn, 1949) показали, что при раздражении чревных нервов надпочечники выделяют не только адреналин, но и норадреналин, а Эйлером (Euler, 1950) было высказано предположение, что мозговой слой надпочечников выделяет два гормона — адреналин и норадреналин. Это предположение нашло подтверждение в работах Эрэнко (Eränco,

1951, 1955), Хилларпа и Окфелта (Hillarp and Hokfelt, 1954), Куплэнда (Coupland, 1958), описавших в мозговом слое надпочечников специальные морфологические элементы для секреции норадреналина. В опытах на кошках и крысах при введении инсулина эти авторы наблюдали гипогликемию и понижение содержания адреналина в мозговом слое надпочечников, а на «норадреналиновый клеточный комплекс» инсулин не действовал: не уменьшалось ни число клеток, ни количество пигмента в них. При введении же небольших доз резерпина у крыс (Eränco and Hopsu, 1958) и у хомяков (Camanni and Molinatti, 1958) видели изменения в норадреналиновом клеточном комплексе и не находили изменений в адреналинсодержащих клетках мозгового слоя надпочечников. При больших же дозах резерпина (Coupland, 1959; Eränco, 1960) и при мышечной работе (Eränco, 1960) возбуждаются оба клеточных элемента мозгового слоя: адреналиновый и норадреналиновый.

Эйлер и Фольков (Euler and Folkow, 1953) при различных рефлекторных раздражениях определяли неодинаковое увеличение содержания адреналина и норадреналина в крови, оттекающей от надпочечников: зажатие сонной артерии (раздражение синокаротидной зоны) вело к меньшему увеличению содержания адреналина, чем норадреналина; при раздражении же центрального конца седалищного или брахиального нерва, наоборот, больше увеличивалось процентное содержание адреналина и меньше — норадреналина.

Эти же авторы (1954), а несколько раньше их также Брюкке и др. (Brücke, Kaindl and Mayer, 1952; Brücke, Kaindl, Kobinger; Kraupp and Mayer, 1952), Ридгэт и Геллхорн (Readgate and Gellhorn, 1953), раздражая различные части гипоталамуса у кошек, получали секрецию мозгового слоя надпочечников то в виде адреналина, то в виде норадреналина, то в виде смеси обоих этих гормонов. Все указанные данные и послужили основанием для признания, что адреналин и норадреналин — два различных гормона — выделяются разными клетками мозгового слоя надпочечников, которые имеют свою собственную иннервацию и могут возбуждаться независимо друг от друга при различных условиях.

Процентное содержание адреналина и норадреналина в надпочечнике различно у отдельных видов животных. Вообще же, согласно большинству данных, мозговой слой надпочечников содержит всегда больше адреналина, чем норадреналина. По данным Миркина и Бонникастля (Mirkin and Bonnycastle, 1954), при раздражении чревного нерва у кошек выделяется 70% адреналина и 30% норадреналина.

Таким образом, гипоталамус представляет собой отдел центральной нервной системы, непосредственным раздражением которого, а также рефлекторно через него, можно вызвать секре-

цию обоих гормонов мозгового слоя надпочечников. Так как гипоталамус, в частности его симпатический отдел, связан многими путями со всеми частями центральной нервной системы, что доказано как анатомически, так и экспериментально, то через него возможно вызвать секрецию мозгового слоя надпочечников и с лежащих выше отделов центральной нервной системы. Такая возможность описана в ряде работ. Так, Кеннард (Kennard, 1945) при разрушении орбитальной области коры у кошек наблюдал увеличение секреции адреналина, судя по реакции денервированного третьего века. Свои данные он объяснял исключением тормозящего влияния разрушенных областей коры на расположенные в гипоталамусе симпатические центры. Прямая связь этой области коры с гипоталамусом была описана позже (Wall and Davis, 1951). В опытах на кошках под кураре Фергюсон и другие (Ferguson, Folkow, Mitts and Hoff, 1957) исследовали влияние электрического раздражения сигмовидной извилины коры головного мозга на секрецию мозгового слоя надпочечников. Раздражение передней сигмовидной извилины вызывало сокращение денервированного третьего века и повышение кровяного давления. Если раздражающие электроды перемещались кзади — в медиальную и заднюю части сигмовидной извилины, наблюдалось падение кровяного давления и расслабление ранее сократившегося денервированного третьего века. Такой же эффект — торможение секреции адреналина — получали они и при раздражении орбитальных поверхностей лобных долей. Эйлер и Фольков (1958) также на кошках под легким наркозом хлоралозой и уретаном производили раздражение различных частей коры мозга, взяв показателем кровяное давление и содержание адреналина в оттекающей от надпочечников крови. Раздражение медиальной поверхности орбитальной области коры в их опытах обычно вызывало уменьшение содержания адреналина и не сказывалось на содержании норадреналина, кровяное давление понижалось. При раздражении латеральной поверхности этой извилины кровяное давление также понижалось, уменьшалось содержание адреналина и надпочечниковой вене, содержание норадреналина немного увеличивалось. Значительное увеличение содержания как адреналина, так и норадреналина и повышение кровяного давления они наблюдали только в одном случае при раздражении области *perforata* на 5—6 мм впереди от переднего края гипоталамуса. Таким образом, они могли избирательно изменять секрецию мозгового слоя надпочечников. Это изменение выражалось больше в торможении секреции адреналина и очень мало сказывалось на секреции норадреналина.

Нетрудно видеть, что данные этих исследователей в общем совпадают с данными Кеннарда, наблюдавшего увеличение секреции адреналина при разрушении тех областей коры головного

мозга, раздражение которых в их опытах вызывало уменьшение секреции адреналина.

Кроме того, в регуляции гипоталамусом деятельности мозгового слоя надпочечников необходимо считаться еще с непосредственным влиянием на гипоталамус различных химических веществ, образующихся в организме, не чуждых ему. Дюнер (Dupné, 1953) подчеркивал большое значение для секреции адреналина и норадреналина содержания глюкозы в крови. Гипергликемия тормозит секрецию этих гормонов, причем больше адреналина, чем норадреналина. Этот эффект наблюдался в его опытах при увеличении концентрации глюкозы только в крови головы или при локальном введении глюкозы в гипоталамус и при условии сохраненной иннервации надпочечников. Содержание глюкозы в крови, таким образом, представляет собой один из физиологических механизмов регуляции секреции мозгового слоя надпочечников в целом организме, который осуществляется через гипоталамус.

Мною и А. И. Ильиной (1957) был описан следующий факт: раздражение центрального конца седалищного нерва вызывает повышение кровяного давления в виде двух волн — первая, начинающаяся уже во время раздражения, — кратковременная и вторая волна через 1,5—2 часа после раздражения — длительная (свыше 6 часов). Анализ показал, что эта вторая волна обусловлена сосудистым гормоном задней доли гипофиза — вазопрессином, выделившимся рефлекторно при раздражении седалищного нерва и подействовавшим на гипоталамус. Такую же картину — двухфазного повышения кровяного давления, как при раздражении центрального конца седалищного нерва, вызывает и введение адреналина в вену. Вот эта вторая волна повышения кровяного давления, как показатель секреции адреналина, и используется нами во многих последующих исследованиях. Так, в частности, эта вторая волна повышения кровяного давления получается при раздражении головных концов шейных симпатических нервов, эфферентных для головы. У животного с денервированными надпочечниками этой второй волны нет, откуда следует, что при раздражении эфферентных шейных симпатических нервов через гипоталамус вызывается секреция адреналина, который, действуя в свою очередь на гипоталамус, вызывает выделение вазопрессина, обуславливающего длительное повышение кровяного давления.

Таким образом, эти данные подтверждают указания некоторых исследователей (Шамов, 1916) на шейные симпатические нервы как на секреторные для задней доли гипофиза. Но влияние этих нервов, как мы видим, не прямое (на гипофиз), как предполагалось раньше, ■ через предварительную секрецию и активацию адреналина.

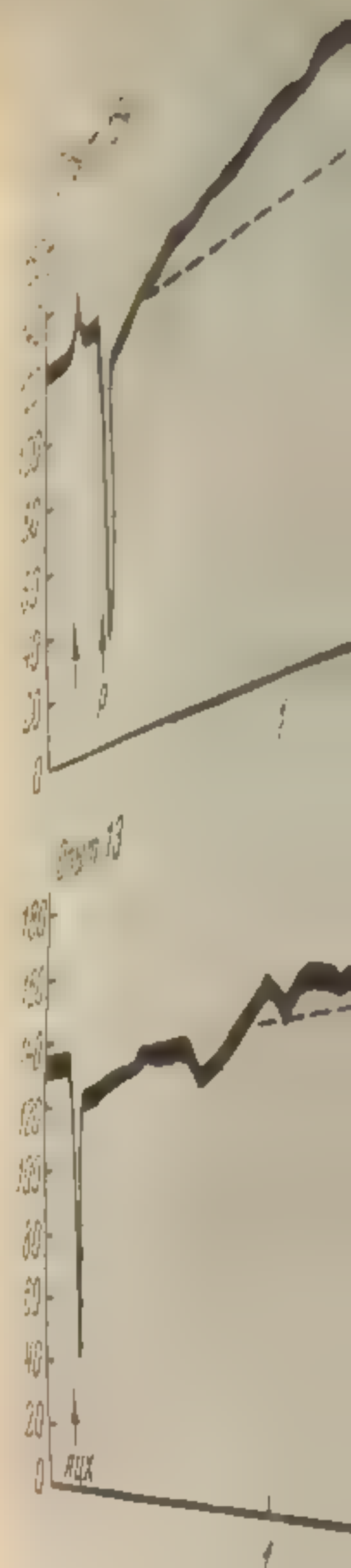


Рис. 1. М. Сегу — кривая кровяного давления при раздражении центрального конца седалищного нерва на шее. Снизу — кривая кровяного давления при раздражении центрального конца сонной артерии. Стрелками обозначено введение вазопрессина.

В заключение необходимо отметить, как возбудитель секреции ацетилхолина. Л. И. Васьковский (1957) описал двухфазное повышение кровяного давления, начинающееся сразу после раздражения центрального конца седалищного нерва и продолжающееся в течение 30-х минут. Этот факт и у Шамова (1916) и у Васьковского (1957) вызывало такую же картину.

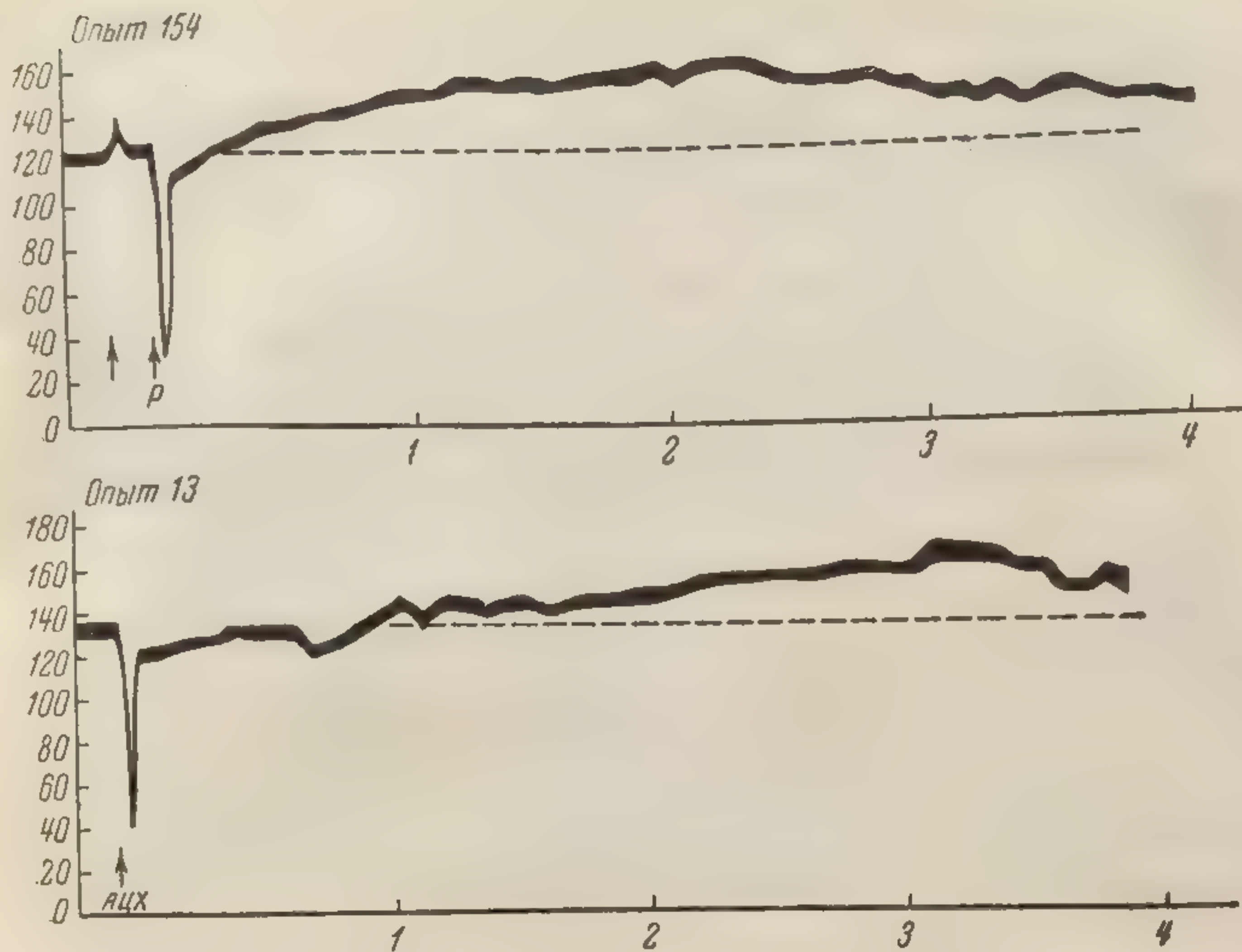


Рис. 1. Интактное животное (кошка)

Сверху — кривая кровяного давления при раздражении центрального конца блуждающего нерва на шее. Снизу — кривая кровяного давления при введении ацетилхолина в головной конец сонной артерии. Абсцисса — время в часах; ордината — показания ртутного манометра. Стрелками обозначено время раздражения блуждающего нерва (P) и введения ацетилхолина (АЦХ)

В заключение необходимо остановиться еще на одном веществе, как возбудителе секреции мозгового слоя надпочечников — ацетилхолине. Л. И. Васильева (1961) показала, что при раздражении центрального конца блуждающего нерва у кошек получается двухфазное изменение кровяного давления: первоначальное падение, начинающееся уже во время раздражения, кратковременное, а спустя 45 мин.— 1 час начинается постепенное повышение кровяного давления, длительное — типичная 2-я волна, которую мы наблюдаем и при раздражении центрального конца седалищного нерва и введении адреналина. Падение кровяного давления при раздражении афферентных блуждающих нервов — первая фаза в опытах Васильевой, наблюдалось еще в 30-х годах китайскими авторами, которые проанализировали этот факт и убедились, что при этом раздражении образуется ацетилхолин. Введение адреналина в опытах Васильевой в головной конец сонной артерии или во внутреннюю сонную артерию вызывало такую же картину изменения кровяного давления,

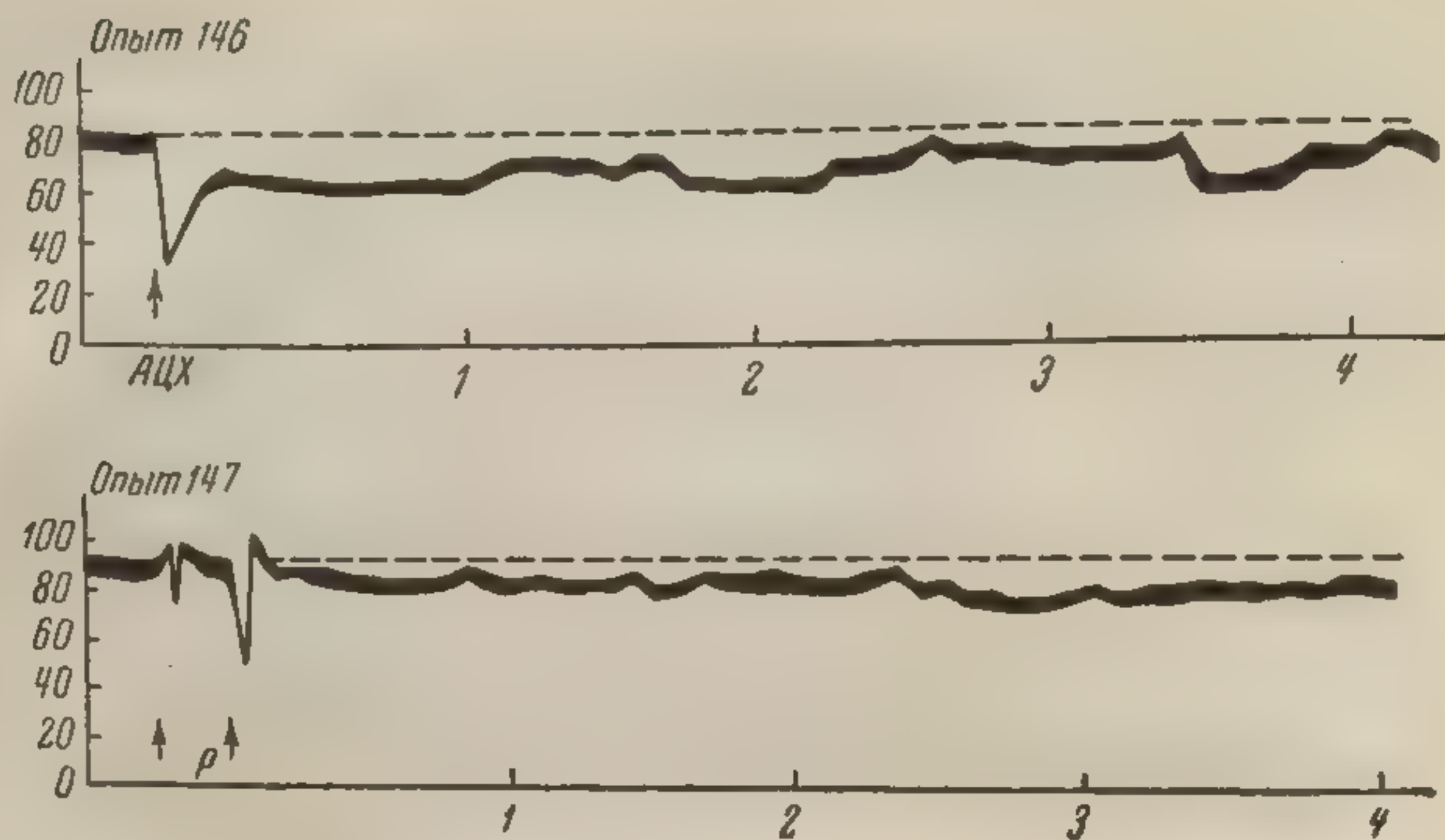


Рис. 2. Кошка с денервированными надпочечниками

Сверху — кривая кровяного давления при введении ацетилхолина в головной конец сонной артерии у кошки с денервированными за 7 дней надпочечниками. Снизу — кривая кровяного давления при раздражении центрального конца блуждающего нерва у кошки с денервированными за 7 дней надпочечниками
Обозначения, как на рис. 1

как и раздражение центрального конца блуждающего нерва. После перерезки ножки гипофиза первая фаза — падение кровяного давления — остается в обоих случаях, а вторая фаза — повышение кровяного давления — не проявляется, т. е. она обусловлена сосудистым гормоном гипофиза — вазопрессином. Но 2-я фаза отсутствует и при целостности ножки гипофиза у животного с денервированными надпочечниками. Из всего этого следует, что ацетилхолин, выделившийся при раздражении блуждающих нервов или введенный извне, действуя на гипоталамус, вызывает секрецию адреналина, который уже также через гипоталамус вызывает секрецию вазопрессина (рис. 1 и 2). Таким образом, в организме имеется очень много условий, вызывающих секрецию адреналина.

При учете действия выделившегося адреналина нужно считаться с его влиянием через гипоталамус на секрецию гормонов задней и передней доли гипофиза, участвующих как прямо, так и через посредство гормонов коры надпочечников в различных реакциях организма, носящих характер цепных реакций. В цепных нейро-гормональных реакциях организма адреналину принадлежит громадная роль как неопосредованному участнику, являющемуся посредником между центральной нервной системой и железами внутренней секреции.

Литература

- Васильева Л. И. Физиол. ж., 1961, 47, 815.
 Ильина А. И. и Тонких А. В. Физиол. ж., 1957, 43, 3.
 Орбели Л. А. и Тонких А. В. Физиол. ж., 1938, 24, 249.
 Шамов В. Н. (Schamoff V. N.). Amer. J. Physiol., 1916, 39, 299.
 Büldbring E. and Burn J. H. Brit. J. Pharmacol., 1949, 4, 202.
 Brücke F., Kaindl F. and Mayer H. Arch. internat. pharmacodyn, 1952, 88, 407.
 Brücke F., Kaindl F., Kobinger W., Kraupp O. and Mayer H. Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol., 1953, 219, 169.
 Camanni F. and M. Molinatti G. Acta endocrinol., 1958, 29, 369.
 Cannon W. B. and Rapport D. Amer. J. Physiol., 1921, 58, 308.
 Coupland R. E. J. Endocrinol., 1958, 17, 191.
 Coupland R. E. J. Endocrinol., 1959, 18, 154.
 Dunér H. Acta physiol. scand., 1953, 28, Suppl. 102.
 Elliott T. R. Amer. J. Physiol., 1912, 44, 374.
 Eränco O. Acta physiol. scand., 1951, 25, Suppl. 89.
 Eränco O. Nature, 1955, 175, 88.
 Eränco O. and Hopsu V. Endocrinology, 1958, 62, 15.
 Eränco O. Ciba Found. Simp. on Adrenergic Mechanisms. London, 1960, p. 103.
 Euler U. S. von. Ergebn. Physiol., 1950, 46, 261.
 Euler U. S. von and Folkow B. Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol., 1953, 219, 242.
 Euler U. S. von and Folkow B. Circulat. Res., 1954, 2, 191.
 Euler U. S. von and Folkow B. Acta physiol. scand., 1958, 42, 313.
 Ferguson R. W., Folkow B., Mitts M. G., Hoff E. C. T. Neurophysiol., 1957, 20, 329.
 Hillarp N. and Hokfelt B. Endocrinology, 1954, 55, 255.
 Houssay B. A. a. Molinelli E. A. Compt. rend. Soc. Biol., 1925, 93, 1124.
 Kennard M. A. J. Neuropathol. and Exptl. Neurol., 1945, 4, 295.
 Magoun H. W., Ranson S. W. a. Hetherington A. Amer. J. Physiol., 1937, 119, 615.
 Magoun H. W. and Ranson S. W. Ergebn. Physiol., 1939, 41, 56.
 Mirkin B. L. a. Bonnycastle D. D. Amer. J. Physiol., 1954, 178, 529.
 Redgate E. S. and Gellhorn E. Amer. J. Physiol., 1953, 174, 475.
 Wall P. D. a. Davis G. D. J. Neurophysiol., 1951, 14, 507.

Взаимодействие адренореактивных и холинореактивных систем мезэнцефалической ретикулярной формации и вышележащих отделов мозга

Р. Ю. Ильюченко, Ю. Ф. Пастухов

Лаборатория фармакологии (зав. — доктор мед. наук Р. Ю. Ильюченко)
 Институт экспериментальной биологии и медицины СО АН СССР
 (и. о. директора — доцент Ю. И. Бородин)

В деятельности стволовой ретикулярной формации важная роль наряду с ацетилхолином и серотонином принадлежит и катехоламинам.

В настоящее время большинство авторов (Dell et al., 1954, 1960; Анохин, 1958; Rothballer, 1956, 1959; Bradley et al., 1957,

1960 и др.) считают, что основную роль в механизмах восходящей активирующей системы играет адренэргический компонент. Это положение основывается на появлении реакции активации при введении адреналина в кровь. Однако, несмотря на большое число работ, посвященных этому вопросу, и до настоящего времени неясно, связан ли этот эффект со специфическими адренореактивными системами в стволовой ретикулярной формации и в каких ее отделах эти системы находятся.

Чтобы избежать влияния сосудистых изменений и возражений в отношении плохой проходимости гемато-энцефалического барьера (Weil-Malherbe, 1960), нами были проведены опыты с введением адреналина и норадреналина в желудочки мозга. Опыты позволили выявить непосредственное влияние этих веществ на адренореактивные системы стволовой ретикулярной формации. Активирующий эффект адреналина и норадреналина сохранялся и при *cerveau isolé*, однако он проявлялся не у всех животных и был выражен слабее, чем при интактном мозге и при более каудальных сечениях. Таким образом, чем роstralнее было сделано сечение ствола мозга, тем менее был выражен активирующий эффект.

Значительная вариабельность и зависимость центральных эффектов от пути введения (Гращенков, Кассиль, Латаш и Ордынец, 1960) затрудняют использование адреналина и норадреналина в изучении роли адренореактивных систем стволовой ретикулярной формации. Более удобно применение для этой цели адреномиметиков, в частности фенамина. Однако выраженные адреномиметические периферические эффекты у фенамина, в особенности подъем кровяного давления, всегда вызывают сомнение, не связаны ли с этими эффектами в определенной степени и изменения ЭЭГ. Поэтому интересно было бы сопоставить центральные эффекты фенамина с пиридролом как с веществом, сходным по действию, но не вызывающим периферического адреномиметического эффекта (Brown and Werner, 1954; Либерман, 1958).

Полученный экспериментальный материал дал возможность высказать предположение о связи активирующего эффекта пиридрола с его влиянием на ретикулярную формацию среднего мозга и моста (Ильюченко, Пастухов, 1962). Отмечено также, что введение производных фенотиазина (ацетазина, аминазина, пропазина, дипразина) и дигидрированных алкалоидов спорыньи вызывало снятие активирующего эффекта как у животных с интактным мозгом, так и при сечениях ствола мозга, вплоть до уровня премезэнцефалического сечения. Введение периферического адренолитика дибенамина влияния на активирующий эффект пиридрола и фенамина не оказывало.

Все эти данные позволяют думать о связи активирующего эффекта пиридрола, так же как фенамина и катехоламинов,

с его влиянием на адренореактивные структуры, расположенные в каудальной части ретикулярной формации среднего мозга и моста.

Несмотря на то, что к настоящему времени накоплено много данных о роли адренэргического компонента в механизме восходящей активирующей системы, вряд ли можно думать, что в механизме ретикуло-кортикальной активации участвует только адренэргический субстрат.

Опыты, проведенные нами совместно с М. Д. Машковским (1960—1961), показали, что в активации корковой деятельности холинэргические системы ретикулярной формации принимают участие наряду с адренореактивными системами. В дальнейшем (1962) нами была выявлена роль в механизмах этой реакции и серотонина. Полученные данные в опытах с различным уровнем сечения ствола мозга показывают, что адренореактивные системы, так же как и серотонинореактивные, менее представлены в ростральных отделах ретикулярной формации среднего мозга в противоположность холинореактивным системам, обнаруживаемым во всех отделах ретикулярной формации среднего мозга.

Это позволяет выдвинуть положение о различных нейро-химических механизмах реакции активации и ставит вопрос о взаимодействии разных хемореактивных систем, участвующих в деятельности восходящей активирующей системы.

Выявлено, что предварительное введение адренолитиков, обладающих центральным действием, влияния на активирующий эффект холинэргических веществ не оказывает и не изменяет антагонистического взаимодействия их с холинолитиками. Наблюдающееся в ряде опытов снятие большими дозами аминазина реакции активации, вызванной холинэргическими веществами, вероятно, объясняется наличием у аминазина центрального холинолитического эффекта. В опытах на животных с интактным мозгом и с сечениями мозгового ствола обнаружено, что активация, вызванная катехоламинами, фенамином и пиридролом, легко блокируется малыми дозами М-холинолитиков, а также тропацином и спазмолитином при применении доз, оказывающих уже отчетливый М-холинолитический эффект. У Н-холинолитиков — ганглерона, пахикарпина, нанофина — подобного блокирующего действия не отмечено (рис. 1). В определенных условиях при последовательном введении холинолитика (амизил, бензацин, метамизил), антихолинэстеразного вещества (галантамин, эзерин) и адреномиметика (фенамин, пиридрол) удалось выявить, с одной стороны, реакцию активации адренэргическим веществом в условиях блокады холинэргических элементов ретикулярной формации среднего мозга (рис. 2), с другой — активирующий эффект антихолинэстеразных веществ при блокаде адренэргических элементов (Машковский, Ильюченко, 1960; Ильюченко, Машковский, 1961).

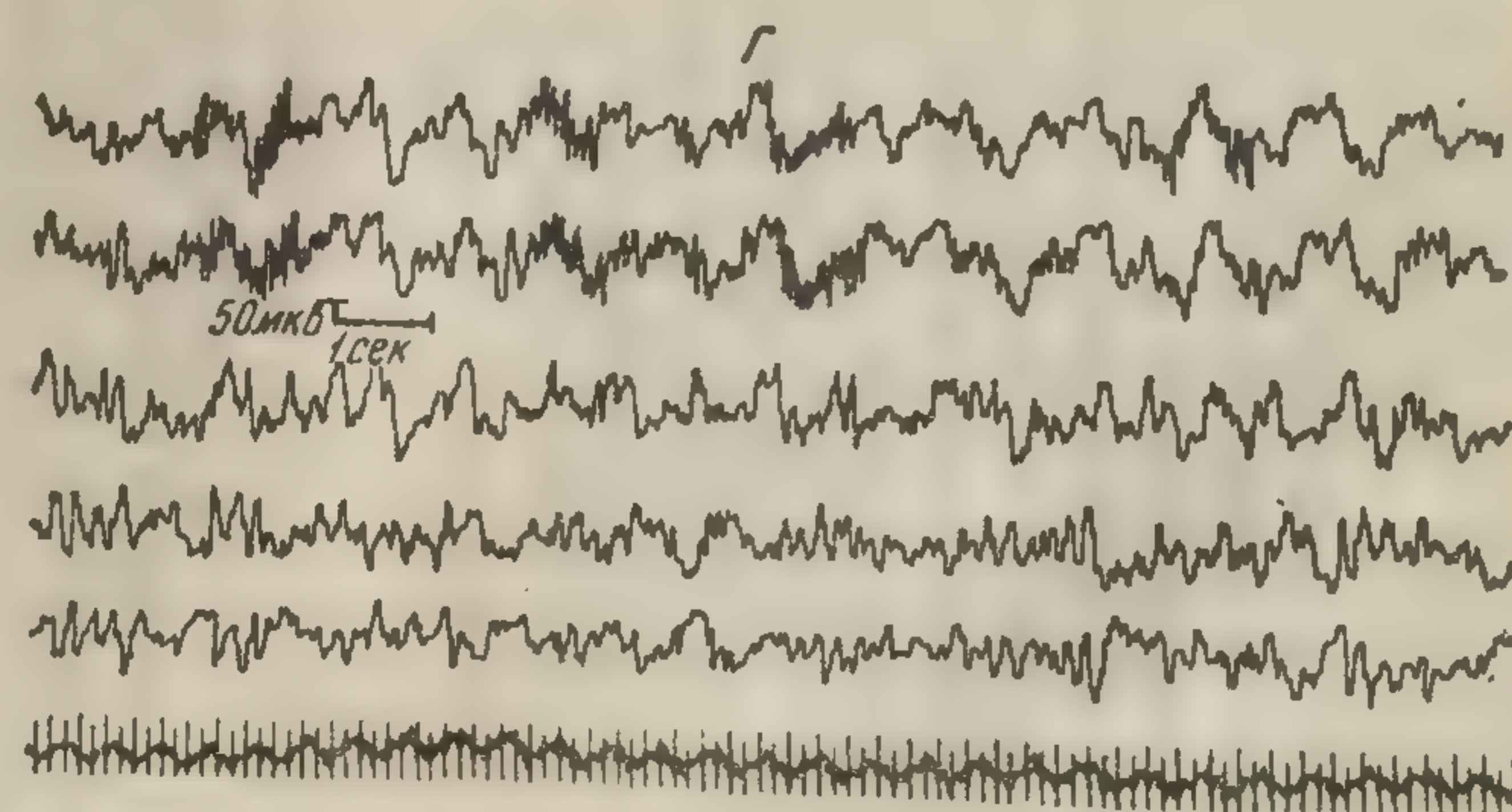
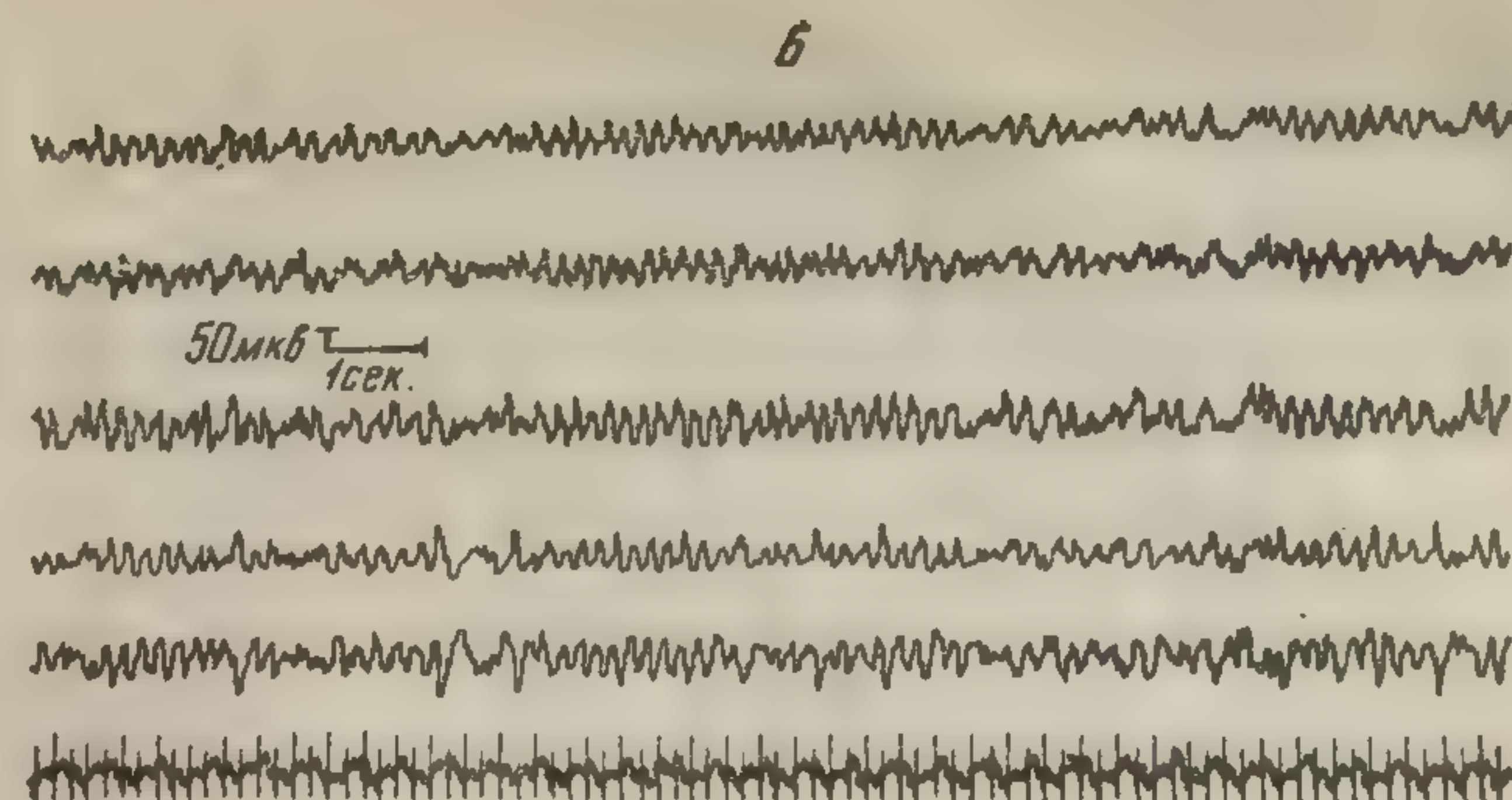
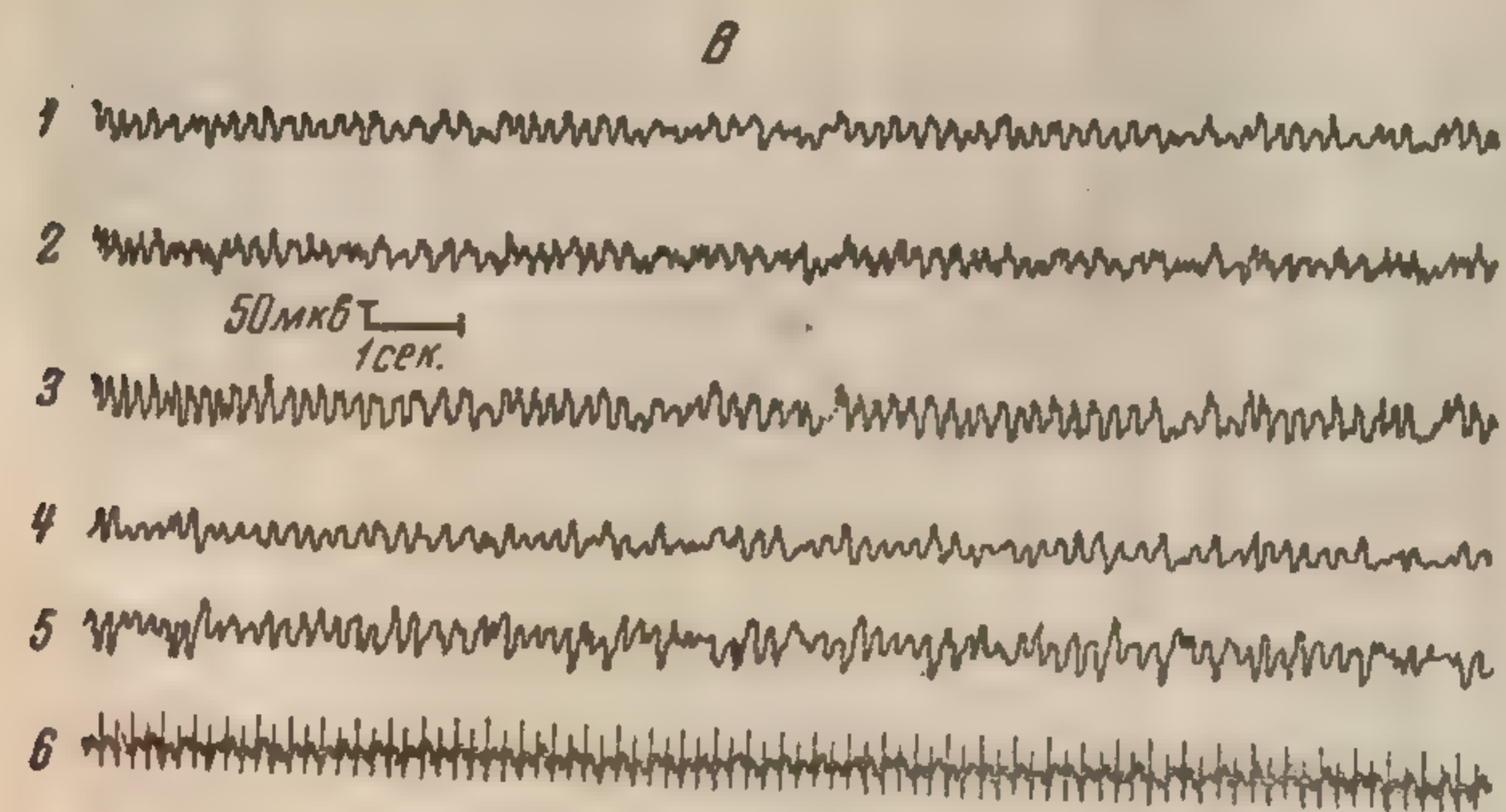
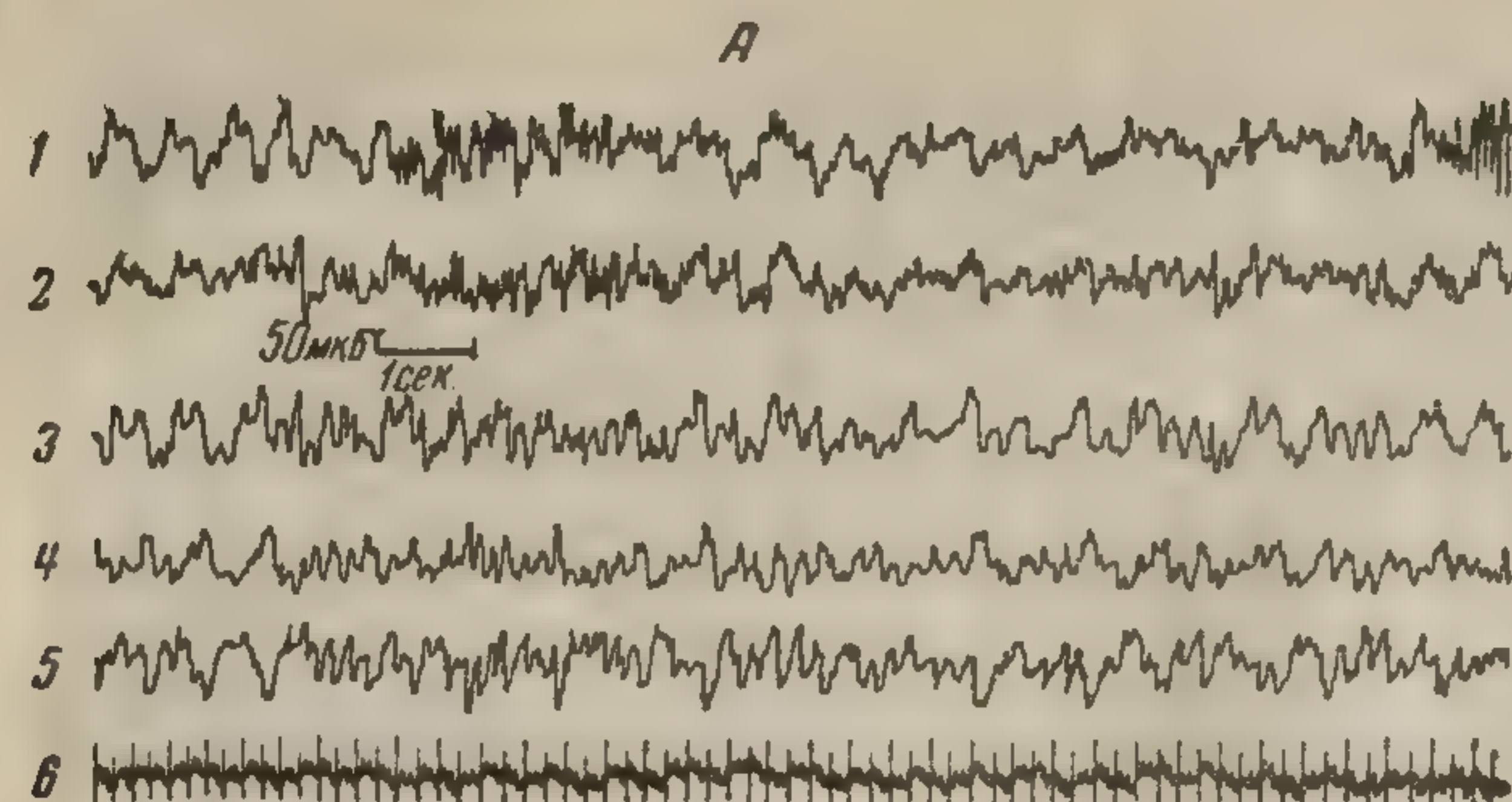


Рис. 1. Влияние пиридрола, пахикарпина и амизила на биоэлектрическую активность мозга кролика
 Левая (1) и правая (2) лимбические области коры мозга, левые субталамическое ядро (3) и среднее медиальное ядро таламуса (4),
 ретикулярная мезенцефалическая формация (5), ЭКГ (6). А — до введения; Б — через 9 мин. после введения в вену 3 мг/кг пиридрола;
 В — через 10 мин. после введения в вену 10 мг/кг пахикарпина; Г — через 6 мин. после введения в вену 0,5 мг/кг амизила

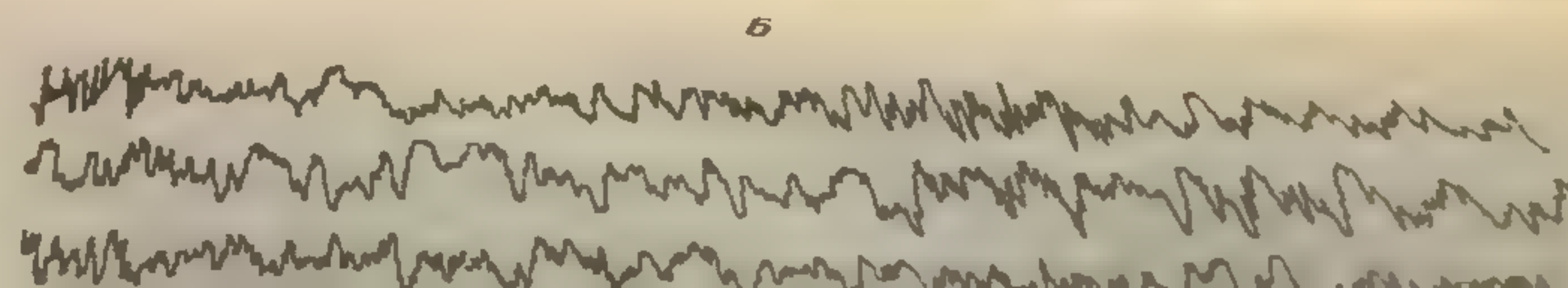
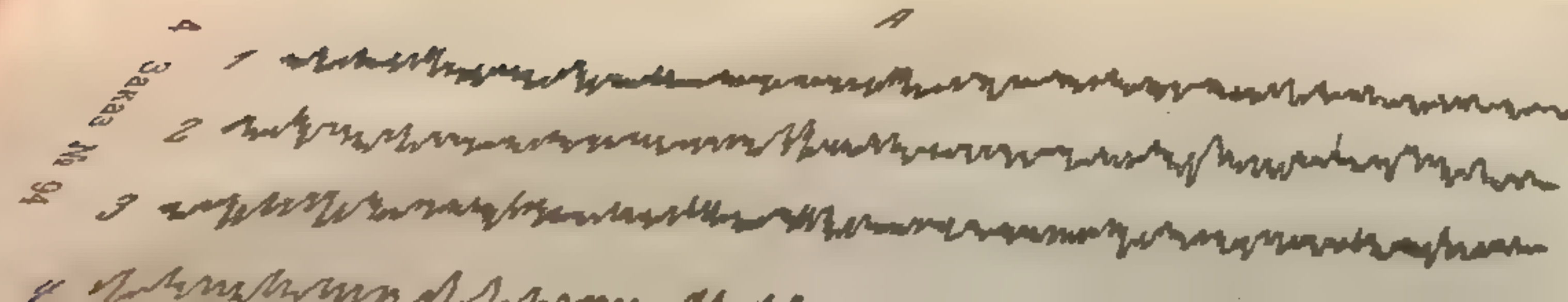


Рис. 1. Влияние пиридрола, пахикарпина и амизила на биоэлектрическую активность мозга кролика

Левая (1) и правая (2) лимбические области коры мозга, левое субталамическое ядро (3) и среднее медиальное ядро таламуса (4), ретикулярная мезенцефалическая формация (5), ЭКГ (6). А — до введения; Б — через 9 мин. после введения в вену 3 мг/кг пиридрола; В — через 10 мин. после введения в вену 10 мг/кг пахикарпина; Г — через 6 мин. после введения в вену 0,5 мг/кг амизила

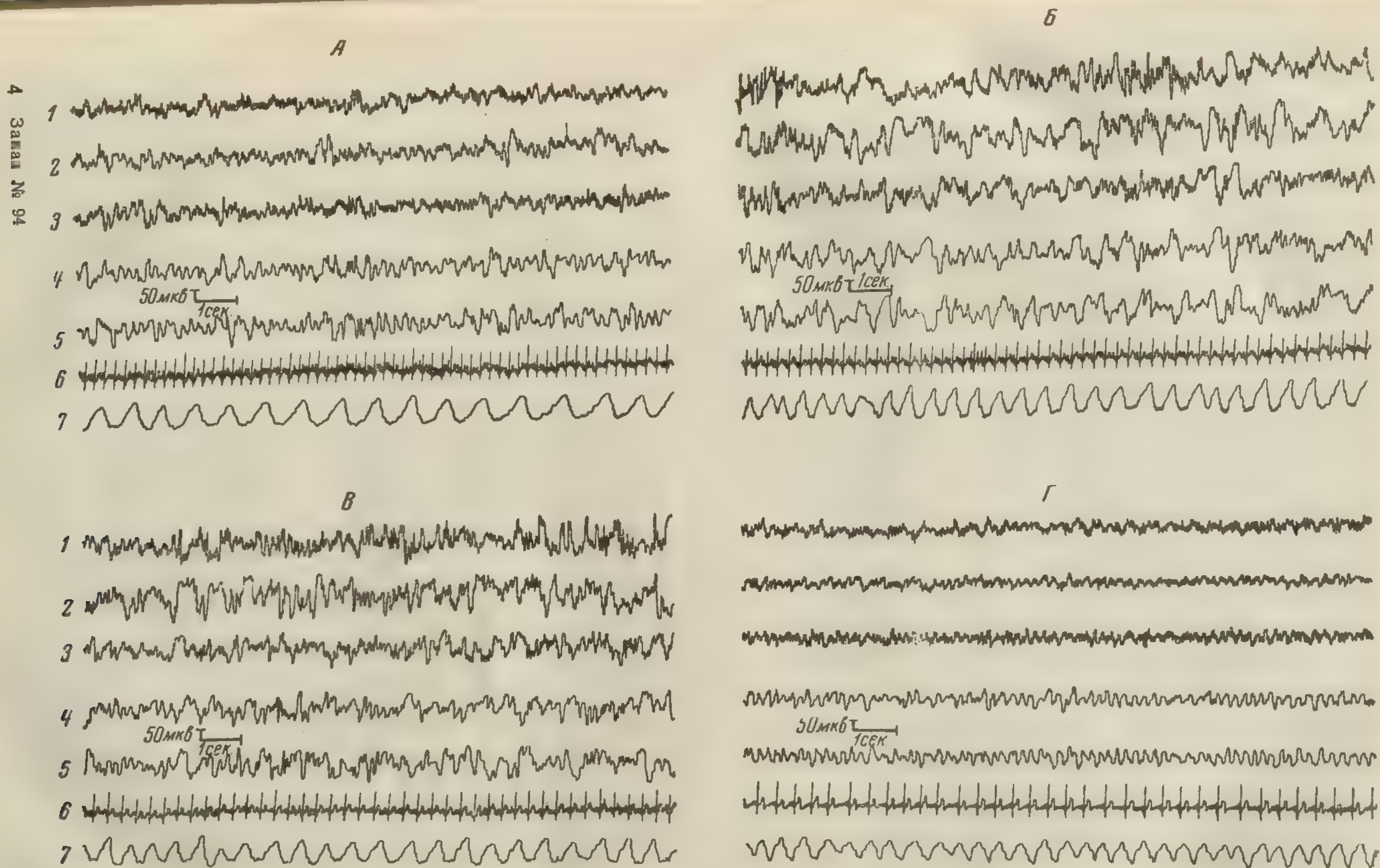


Рис. 2. Изменение биоэлектрической активности мозга кролика под влиянием амизила, галантамина и фенамина

Левые сенсомоторная (1) и зрительная (2) области коры мозга, ретикулярное (3) и переднее вентральное (4) ядра таламуса, ретикулярная мезенцефалическая формация (5), ЭКГ (6), дыхание (7). А — до введения; Б — через 10 мин. после введения в вену 1 мг/кг амизила; В — через 9 мин. после введения в вену 2 мг/кг галантамина; Г — через 7 мин. после введения в вену 3 мг/кг фенамина

Можно думать, что в механизме этого эффекта играют роль антагонистические взаимоотношения антихолинэстеразных и холинолитических веществ где-то в вышележащих областях, возможно, в коре мозга. Вероятно, на этих уровнях и происходит блокирование холинолитиками активирующего эффекта адреномиметиков. Данные, подтверждающие это предположение, были получены в опытах, проведенных на животных с аппликацией веществ на кору мозга (Смирнов и Ильюченко, 1962).

Различие в действии фенамина и пиридрола, с одной стороны, и галантамина и эзерина, с другой, зависят, таким образом, от того, что чувствительные к фенамину и пиридролу нейроны, участвующие в реакции активации, расположены только в стволе мозга, в то время как холинореактивные синапсы обнаруживаются также на уровне коры. Связанные с ними холинэргические окончания являются конечным звеном в сложной системе ретикулярных нейронов стволовых отделов мозга. Это позволяет выдвинуть гипотезу о наличии механизмов переключения на холинэргические нейроны в вышележащих отделах мозга импульсов идущих из мезенцефалической ретикулярной формации при возбуждении различных хемореактивных систем. Следовательно, набор медиаторов характерен не столько для отдельных областей мозга, сколько для целых функциональных систем, в которые могут входить нейронные группы разных областей.

Можно думать, что ЭЭГ активация связана с возбуждением различных по своей биохимической характеристике нейронов в стволовой ретикулярной формации. Физиологический смысл этой химической гетерогенности пока изучен весьма мало и неясен, хотя сама физиологическая неоднородность с очевидностью показана в работах П. К. Анохина (1958). Несомненно, что изменения поведения при действии адренэргических веществ более отчетливы, чем при применении холинэргических (Машковский и Ильюченко, 1961). Для деятельности различных компонентов ретикулярной формации наряду с ЭЭГ проявлением характерно не появление или отсутствие поведенческих реакций, а своеобразное их проявление. Следовательно, нет абсолютной диссоциации между ЭЭГ и поведенческими проявлениями, как на это указывают Вилкер (Wikler, 1952), Бредли (1953, 1957), Ротбаллер (1956) и др.

Литература

- Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М., Медгиз, 1958.
Гращенко Н. И., Кассиль Г. Н., Латаш Л. П. и Ордынец Г. В. Ж. высш. нервн. деят., 1960, 10, 1, 10.
Ильюченко Р. Ю., Машковский М. Д. Фармакол. и токсикология, 1961, 4, 403.
Ильюченко Р. Ю., Назаров Л. А., Дьяченко В. Ф. В кн.: Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, 140.

К анализу против...
Влияния...
(О существовании адр...
Канд. ...
Лаборатория не...
(зав. — член...
Отношение катехола...
тральной нервной систем...
Эта сложность обусловл...
весьма приспособленн...
лязма) к «обслуживани...
страда, катехоламины...
представлениям более с...
имать участие в осуще...
реакций. Таким образом...
катехоламины участвуют

- Ильюченко Р. Ю., Назаров Л. А. Докл. АН СССР, 1962, 146, 5, 1237.
 Ильюченко Р. Ю., Пастухов Ю. Ф. Ж. невропатол. и психиатрии, 1962, 12, 1830.
 Либерман С. С. В кн.: Всесоюзн. конференция фармакологов. Тезисы докл. Харьков, 1958, стр. 84.
 Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю. В кн.: Всесоюзн. конф. по электрофизиол. нервной системы. Киев, Изд-во АН УССР, 1960, 268.
 Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю. Ж. невропатол. ■ психиатрии, 1961, 10, 2, 166.
 Смирнов Г. Д., Ильюченко Р. Ю. Физиол. ж., 1962, 48, 1141.
 Bradley P. B., Elkes J. J. Physiol., 1953, 120, 13.
 Bradley P. B. and Elkes J. Brain, 1957, 80, 1, 77.
 Bradley P. B., Key B. J. Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol., 1958, 10, 1, 97.
 Bradley P. B. Ciba Found. Symp. on Adrenergic mechanisms. London, 1960, p. 410.
 Brown B. B., Werner H. W. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1954, 110, 2, 180.
 Dell P., Bonvallet N. and Hugelin A. EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 599.
 Dell P. Ciba Found. Symp. on Adrenergic mechanisms. London, 1960, p. 393.
 Rothballer A. B. REG Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 603.
 Rothballer A. B. Pharmacol. Revs, 1959, 11, 494.
 Weil-Malherbe H. Ciba Found. Symp. on Adrenergic mechanisms, 1960, 421.
 Wikler A. Proc. Soc. Biol., 1952, 79, 261.

К анализу противоречий в результатах исследований влияния катехоламинов на ЭЭГ

(О существовании адренэргического компонента ретикулярной
 формации)

Канд. мед. наук Л. П. Латаш

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции АН СССР
 (зав. — член-корр. АН СССР Н. И. Гращенков)

Отношение катехоламинов к синаптическим процессам в центральной нервной системе носит довольно сложный характер. Эта сложность обусловлена тем, что, в отличие от ацетилхолина, весьма приспособленного (в силу особенностей своего метаболизма) к «обслуживанию» фазических реакций нервного субстрата, катехоламины, являющиеся согласно существующим представлениям более стабильными соединениями, могут принимать участие ■ осуществлении преимущественно тонических реакций. Таким образом, можно было а priori полагать, что, если катехоламины участвуют в процессах синаптического проведения

в центральной нервной системе, то это должно происходить главным образом в нейронных структурах, ведающих регулированием состояний, а не в структурах, непосредственно участвующих в циркуляции поступающей в мозг информации. Очевидна поэтому возможная сложность взаимоотношений адренэргических и холинэргических структур в мозге, не укладывающихся просто в отношения функционального антагонизма (как это нередко наблюдается в периферических образованиях вегетативной нервной системы). Прямые экспериментальные подтверждения такой сложности были получены в нашей лаборатории (Кассиль, Латаш и Рутман, 1963), когда было показано своеобразное чередование холинэргических и адренэргических элементов в механизмах электроэнцефалографической и поведенческой активации, вызванной внутрижелудочковым введением холиномиметических веществ. Сходные данные были получены и некоторыми другими исследователями.

В настоящее время общепризнанным является представление о том, что в ЭЭГ отражены главным образом процессы регулирования состояний и деятельности нейронных систем мозга. Поэтому исследования влияния катехоламинов на ЭЭГ представляли несомненный интерес. Они были начаты еще в конце 30-х — начале 40-х годов, но получили особенное развитие за последнее десятилетие в связи с возросшими возможностями электрофизиологического и фармакологического анализа.

Как известно, особую роль здесь сыграли исследования лаборатории Делла (Bonvallet, Dell, Hiebel, 1954; Bonvallet, Hugelin, Dell, 1956), давшие возможность авторам утверждать о существовании адренэргических элементов в ретикулярной формации мозгового ствола. Этим самым указывалось на особые возможности катехоламинов в механизмах перевода сдвигов во внутренней среде организма («внутренних потребностей», по выражению Делла) в соответствующие формы поведения.

Однако в первых же исследованиях влияния катехоламинов на ЭЭГ выявились существенные противоречия в результатах и трактовках экспериментальных данных. Эти противоречия продолжали возникать и при дальнейшем развитии исследований, а к настоящему времени они стали столь значительными, что в последнее время ставится вопрос о пересмотре представлений об адренэргических механизмах в ретикулярной активирующей системе.

В связи с этим мы сочли целесообразным проанализировать существующие противоречия по данному вопросу. Анализ этих противоречий должен, как нам кажется, помочь наметить некоторые пути их экспериментального разрешения.

Совокупность противоречий в результатах исследований влияния катехоламинов на ЭЭГ мы разбили, исходя из их сущности, на три группы.

Первая группа противоречий связана с получением в разных исследованиях противоположных результатов при, казалось бы, весьма сходных условиях экспериментов. Так, при исследовании влияния катехоламинов на ЭЭГ у людей и интактных животных были отмечены сдвиги в доминирующем ритме в сторону его десинхронизации, синхронизации, а также отсутствие сдвигов. Дальнейший анализ показал, однако, что это обстоятельство связано с интерференцией нескольких эффектов, обусловленных сложным характером реакции целостного организма на введенный адреналин или норадреналин.

В исследованиях Делла с сотрудниками, как известно, были исключены возможности рефлекторного воздействия введенных в венозное русло катехоламинов. В этих условиях введение препаратов, а также выброс эндогенного адреналина, закономерно вызывали сдвиг в виде реакции активации, десинхронизации в ЭЭГ и облегчения спинальных моторных ответов. На основании этих данных, а также данных об усилении активности одиночных нейронов ретикулярной формации на препарате «изолированный средний мозг» в ответ на введение катехоламинов (Bonvallet, Hugelin, Dell, 1956; Bradley, Mollica, 1958) и было сделано заключение о наличии адренэргических синапсов в ретикулярной формации мозгового ствола. Эти эффекты прямого действия адреналина и норадреналина были затем воспроизведены во многих лабораториях мира (Анохин, 1957; Rothballer, 1956 и многие другие) и их следует признать твердо установленными.

Было, однако, показано, что введение в организм адреналина вызывает целую серию гомеостатических реакций, направленных на предотвращение или ликвидацию сдвигов, вызываемых вводимым адреналином. Электроэнцефалографически эти реакции проявляются синхронизацией доминирующего ритма покоя.

В исследованиях Делла с сотрудниками (1954), Гелльгорна с сотрудниками (Nakao, Ballin, Gellhorn, 1956) была показана роль повышения кровяного давления и каротидной и аортальной рефлексогенных зон в указанном феномене. В данном случае проявлялся гомеостатический эффект ликвидации сдвига, вызванного адреналином.

В наших исследованиях на людях с введением подкожно малых доз адреналина (Гращенков, Кассиль, Латаш, Ордынец, 1960; Кассиль и Латаш, 1960; Латаш, 1961) было показано, что ЭЭГ сдвиг в сторону синхронизации появляется первым во времени и может быть единственным. Это значит, что порог чувствительности к адреналину для гомеостатических механизмов может быть ниже, чем для эффекторного адренэргического субстрата. В этом случае мы столкнулись с комплексом гомеостатических реакций, которые являются как бы предупреждением сдвига, своего рода «упреждающей» компенсацией. По данным нашей лаборатории, эти реакции захватывают многие системы

организма (Гращенков, Кассиль, Латаш, Ордынец, 1960; Кассиль и Латаш, 1960). Удалось установить, что этот тип реакций не может быть связан с повышением артериального кровяного давления. На животных сходные результаты были получены Ротбаллером (Rothballer, 1956).

Таким образом, можно заключить, что противоречия первой группы мнимые. Они связаны с регистрацией разными исследователями разных фаз сложной реакции, включающей гомеостатические сдвиги и прямые эффекторные ответы адренэргического субстрата.

Следующая группа противоречий связана с результатами исследований, показавших наркозоподобное и анагезирующее действие катехоламинов при введении их в желудочковую систему мозга в противовес активирующему влиянию этих веществ на мозг при внутривенном их введении (главным образом данные Фельдберга с сотрудниками, 1959). В связи с этим высказывались мнения, что лишь при внутрижелудочковом введении существует непосредственный контакт катехоламинов с клеточными элементами мозга, тогда как при введении в кровь этот контакт невозможен из-за непроницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для катехоламинов.

Исследования последних лет (в том числе и с помощью меченых молекул) продемонстрировали избирательную проницаемость ГЭБ для ряда активных химических факторов, среди них — для адреналина, в так называемых хеморецепторных триггерных зонах мозга — в *area postrema* и заднем гипоталамусе. В табл. 1 отчетливо видно, что концентрация ряда биологически активных веществ (фактор Р, серотонин, норадреналин) в этих отделах мозга на порядки выше, чем в других образованиях. Эти результаты подтверждают данные, полученные в опытах с мечеными молекулами (Weil-Malherbe, 1960).

К настоящему времени стали известны факты угнетающего влияния адренэргических мозговых структур на активность некоторых нейронных образований мозга. Сюда относятся данные микроэлектродного изучения активности одиночных нейронов ретикулярной формации, которое выявило при внутривенном введении катехоламинов наряду с нейронами, чья активность усиливалась, и нейроны, реагирующие на воздействие четким угнетением активности (Bonvallet, Hugelin, Dell, 1956; Bradley, Mollica, 1958). Об этом же говорят данные Киллам (K. F. Killam, E. K. Killam, 1958) об усилении вызванных потенциалов в ретикулярной формации среднего мозга в ответ на афферентное раздражение при блокаде адренэргических механизмов хлорпромазином. Следовательно, эти механизмы оказывали тоническое подавляющее влияние на первые сенсорные переключения в ретикулярной формации, играя роль своего рода отрицательной обратной связи, предохраняющей последующие элементы систе-

Результаты работы Н. Фогта и М. Фогт (Vogt, 1959)
Белое вещество большого мозга
Серое вещество большого мозга
Моторная зона коры
Зрительная зона коры
Обонятельная зона коры
Мозолистое тело
Хвостатое тело
Обонятельные луковицы
Гиппокамп
Таламус медиальный
Таламус латеральный
Гипоталамус передний
Гипоталамус задний
Центральное серое вещество
Мозжечок
Area postrema
Таблица взята из работы Н. Фогта и М. Фогт (Vogt, 1959) в головном мозге человека и обезьяны
мы от перевозбуждения. И в эффектах действия аминаз введением холиномиметических веществ кролика, дают основную адренэргических структур гипоталамических про-
Весьма возможно, что в структурах и подвергают в мозге преимущественно вом введении катехоламинов ший эффект, наблюдаемый в свете данных Киллам. Приведенные данные адренэргических элементов, не могут служить основанием для утверждения о наличии активирующих

Таблица 1*

Распределение некоторых биологически активных веществ в разных отделах головного мозга *

Отделы мозга	Фактор Р, ед/г	5-гидрокси- триптамин, мкг/г	Норадрена- лин, мкг/г
Белое вещество больших полушарий	3,6	0	50
Серое вещество больших полушарий	4,8	29	—
Моторная зона коры	19	21	180
Зрительная зона коры	7,3	0	40
Обонятельная зона коры	29	16	120
Мозолистое тело	5,9	0	80
Хвостатое тело	46	0	60
Обонятельные луковицы	5,5	48	50
Гиппокамп	15	45	40
Таламус медиальный	11	67	240
Таламус латеральный	8,4	0	—
Гипоталамус передний	70	220	1030
— Гипоталамус задний	22	255	—
Центральное серое вещество	76	280	—
Мозжечок	1,6	0	70
Area postrema	290	215	1040

* Таблица взята из работы Н. А. Аладжаловой «Медленные электрические процессы в головном мозге» (1962) и составлена на основании данных Гэддума (Gaddum) с сотрудниками и М. Форт (Vogl, 1954).

мы от перевозбуждения. И, наконец, некоторые наши данные об эффектах действия аминазина на фоне активации, вызванной введением холиномиметических веществ в желудочковую систему мозга кролика, дают основание заключить о подавляющем влиянии адренэргических структур на некоторые неспецифические таламокортикальные проекции (Кассиль, Латаш и Рутман, 1963).

Весьма возможно, что именно тормозящие адренэргические структуры и подвергаются, вследствие особой своей топографии в мозге, преимущественному воздействию при внутрижелудочковом введении катехоламинов. Во всяком случае, анальгезирующий эффект, наблюдаемый при этом, может быть хорошо понят в свете данных Киллам.

Приведенные данные о тормозных влияниях, оказываемых адренэргическими элементами на некоторые нейронные образования, не могут служить основанием для того, чтобы отвергнуть наличие активирующих влияний, оказываемых подобными

элементами на другие нейронные образования, в частности — вызывающие общеизвестные явления активации в ЭЭГ и поведении. Имеются все основания прийти к выводу, что при разных способах введения вещества в мозг возможна разная топография приложения его действия с разным конечным физиологическим эффектом.

Последние данные Кей и Марли (Key, Marley, 1962) дают основание полагать, что ГЭБ защищает от воздействия катехоламинов структуры, реализующие в основном тормозные влияния адренэргического субстрата, тогда как активирующие механизмы остаются доступными действию катехоламинов, введенных в общий кровоток. Таким образом, и вторая группа содержит противоречия, которые при ближайшем рассмотрении оказываются не такими уж непреодолимыми.

Наиболее серьезные и потому заслуживающие особого внимания возражения против наличия в мозге адренэргических механизмов возникли в связи с исследованиями, выявившими отсутствие активирующего эффекта на ЭЭГ при введении катехоламинов непосредственно в артериальную систему мозга (Longo, Silvestrini, 1957; Mantegazzini et al., 1959). Значение этих опытов подчеркивается тем обстоятельством, что авторами были полностью воспроизведены условия основных экспериментов Делла (с повторением его результатов при внутривенном введении веществ). Относительно недавно были опубликованы также результаты исследования Кэртиса и Коидзуми (Curtis a. Koizumi, 1961), в которых авторы, исследуя электрическую активность одиночных нейронов ретикулярной формации среднего мозга при электрофоретическом подведении к ним через микроэлектрод-канюлю катехоламинов, ни в одном случае не обнаружили признаков синаптического возбуждения этих нейронов. Результаты этих опытов следует, очевидно, оценивать в свете данных Бауста и Катца (Baust, Katz, 1961), показавших при регистрации активности одиночных нейронов в гипоталамусе, что в ответ на внутривенное введение адреналина усиление активности наблюдается лишь в нейронах, локализованных в ограниченном участке заднего гипоталамуса. Иными словами, отрицательные результаты опытов с электрофоретическим введением катехоламинов можно объяснить, очевидно, тем, что в зоне исследования в среднем мозге адренэргические синапсы отсутствовали.

Данные упомянутых выше опытов с внутриартериальным введением катехоламинов в мозг были восприняты многими исследователями как несомненное доказательство своего рода физиологической артефактности исследований Делла и других и как доказательство отсутствия адренэргических механизмов в ретикулярной активирующей системе. Для объяснения же наблюдавшихся в этих исследованиях ЭЭГ и поведенческих эффектов некоторыми исследователями выдвигается концепция о роли

местных (внутри мозговых) вазомоторных сдвигов. Мы полагаем, что эта концепция ни в коей мере не устраняет возникших затруднений, ибо остается неясным, почему местное действие катехоламинов на мозговые сосуды, могущее вызвать упомянутые вазомоторные сдвиги, наблюдается лишь при внутривенном введении веществ и отсутствует при внутриартериальном введении.

Поскольку до настоящего времени никем не доказано, что в опытах Делла и других авторов была сохранена возможность рефлекторных влияний адреналина из венозного русла, куда он вводился, результаты этих опытов могут продолжать служить доказательством существования адренэргического субстрата в ретикулярной активирующей системе. Тем более, что они нашли подтверждение в большом числе других нейрофизиологических и нейрофармакологических экспериментов.

Для объяснения же отрицательного результата введения катехоламинов в артерии мозга (в смысле влияния на ЭЭГ) может быть выдвинута следующая гипотеза. Различия в условиях эксперимента при внутривенном и внутриартериальном введении катехоламинов (если исключить возможность рефлекторного влияния из вен) сводятся к тому, что при внутривенном введении вещество вводится в венозную кровь с иными (чем артериальная) физиологическими и физико-химическими константами, проходит по пути к мозгу через сердце и малый круг кровообращения и вообще длительное время контактирует с кровью до момента подведения к мозгу. Можно думать, что какое-либо из этих условий (или их совокупность) является необходимым фактором, обуславливающим возможность активного воздействия катехоламинов на адренэргический мозговой субстрат. Это может быть связано с образованием более активных промежуточных продуктов метаболизма, с возможностью взаимодействия субстрата лишь с катехоламинами, комплексирующимися с какими-то другими соединениями, имеющимися в крови (типа белковых носителей-передатчиков). Результаты биохимических исследований, проведенных в лаборатории А. М. Утевского (1962), дают основание надеяться, что приведенная гипотеза может найти себе поддержку в данных специальных исследований, посвященных выяснению интимных механизмов превращений катехоламинов в организме, их взаимодействия с адренорецептивным субстратом вообще.

На основании произведенного анализа существующих противоречий в результатах исследования влияния катехоламинов на ЭЭГ следует, как нам кажется, прийти к заключению, что, во-первых, в настоящее время нет достаточных оснований для отказа от представлений о наличии адренэргических элементов в ретикулярной активирующей системе; во-вторых, существующие противоречия связаны, очевидно, с тем, что механизмы взаимо-

действия катехоламинов с нейронными системами мозга значительно сложнее, чем это предполагалось ранее, и выявление разных сторон этой сложности приводило к появлению внешне противоречивых данных. Можно подчеркнуть, что разработку вопроса об адренэргических механизмах мозга следует признать не столь завершенной, как это предполагалось еще совсем недавно.

Л и т е р а т у р а

- Аладжало́ва Н. А. Медленные электрические процессы в головном мозге. М., Изд-во АН СССР, 1962.
- Анохин П. К. Физиол. ж., 1957, 43, 1072.
- Анохин П. К. В кн.: Нервная регуляция кровообращения и дыхания. М., Медгиз, 1952, стр. 147.
- Гращенко́в Н. И., Кассиль Г. Н., Латаш Л. П., Ордынец Г. В. Ж. ВНД им. Павлова, 1960, 10, 10.
- Кассиль Г. Н., Латаш Л. П. Материалы I научн. конф., посв. пробл. ретикулярной формации. Тез. докл. М., 1960, стр. 62.
- Кассиль Г. Н., Латаш Л. П., Рутман Э. М. Доклады АН СССР, 1963, 149, 2, 464.
- Латаш Л. П. Ж. невроп. и психиатрии, 1961, 61, 8, 1168.
- Утевский А. М. Научн. конф. по пробл. катехоламинов. Тез. докл. М., 1962, стр. 6.
- Graschchenkov N. I., Kassil G. N., Latash L. P. Expt. med., V int. Congr. EEG and clin. neurophysiol., 1961, 252.
- Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. EEG and clin. neurophysiol., 1954, 6, 119.
- Bonvallet M., Hugelin A., Dell P. J. physiol. (Paris), 1956, 48, 403.
- Bradley P. B., Mollica A. Arch. ital. Biol., 1958, 96, 168.
- Curtis D. R., Koizumi K. J. neurophysiol., 1961, 24, 80.
- Baust W., Katz P. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1961, 272, 575.
- Dell P. Ciba found. symp. on Adrenergic mechanisms. London, 1960, 393.
- Feldberg W. Brit. med. j., 1959, 5155, 771.
- Hance A. J., Bradley P. B. XX int. Congr. physiol. Abstr. comm. Bruxelles. 1956, 391.
- Key B. J., Marley E. EEG and clin. neurophysiol., 1962, 14, 90.
- Killam K. F., Killam E. K. In «Reticular formation of the brain». Boston, 1958, 111.
- Longo V. G., Silvestrini B. Proc. soc. exptl. biol. (N. Y.), 1957, 95, 43.
- Mantegazzini P., Poek K., Santibanez H. G. Arch. ital. Biol., 1959, 97, 222.
- Nakao H., Ballin H. M., Gellhorn E. EEG and clin. neurophysiol., 1956, 8, 413.
- Rothballer A. B. EEG and clin. neurophysiol., 1956, 8, 603.
- Vogt M. J. physiol., 1954, 123, 451.
- Weil-Malherbe H. In: Ciba found. symp. on adrenergic mechanisms. London, 1960, p. 421.

Первым
ной системы
взаимодействи
воспринимаю
го органа (и
нервной сист
нов со специ

В настоя
щие величин
лин. Для по
стемы на адр
влиянием це
спинальных
тическими не
с сонной арт
адреналина
прессорной р
уровнем кров
ние адреналин

Было уста
дение адренал
мого адренал
росту концент
ния характера
на адреналин
адреналина с
обратимое пр
к одному акти
можно предста

Считая, что (А
ренорецепторов
написать:

Анализ взаимодействия адреналина со специфическими рецепторами

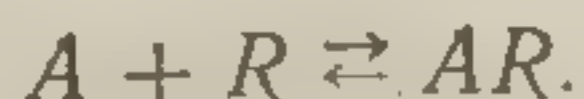
Канд. биол. наук *Б. Н. Манухин*

Институт морфологии животных им. А. Н. Северцова АН СССР
(И. о. дир. — доктор биол. наук М. С. Мицкевич)

Первым этапом осуществления регуляторного влияния нервной системы на физиологические процессы в организме является взаимодействие медиатора нервной системы со специфическими воспринимающими образованиями — рецепторами эффекторного органа (Коштоянц, 1951). В частности, для симпатической нервной системы это будет реакция медиаторов — катехоламинов со специфическими адренорецепторами.

В настоящей работе выяснялись закономерности, определяющие величину реакции сердечно-сосудистой системы на адреналин. Для получения основной реакции сердечно-сосудистой системы на адреналин, т. е. реакции, не усложненной регуляторным влиянием центральной нервной системы, опыты проводились на спинальных кроликах с перерезанными блуждающими и симпатическими нервами. Запись кровяного давления проводилась с сонной артерии при помощи ртутного манометра; растворы адреналина вводились в наружную яремную вену. Величина прессорной реакции определялась разницей между исходным уровнем кровяного давления и подъемом его в ответ на введение адреналина.

Было установлено, что величина прессорной реакции на введение адреналина возрастает с увеличением количества вводимого адреналина, причем это возрастание не пропорционально росту концентрации вводимого адреналина (рис. 1). Для выяснения характера закономерности в реакции кровеносной системы на адреналин предположим, что при взаимодействии молекулы адреналина с активным центром адренорецептора происходит обратимое присоединение одной молекулы адреналина (A) к одному активному центру адренорецептора (R). Этот процесс можно представить в виде уравнения



Считая, что $(A) \gg (R)$, а $(R - AR)$ количество свободных адренорецепторов, по закону действия масс уравнение (1) можно написать:

$$\frac{(A)(R - AR)}{(AR)} = K, \quad (2)$$

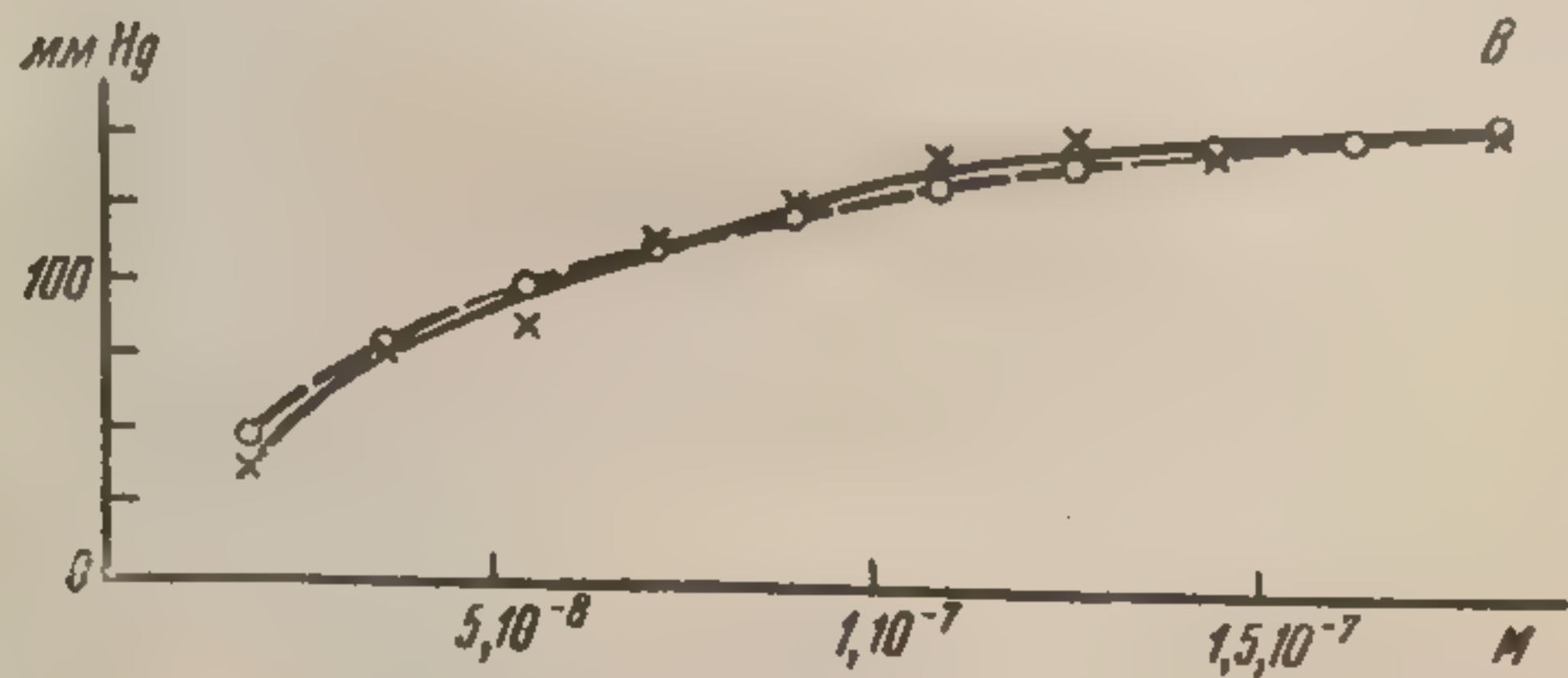
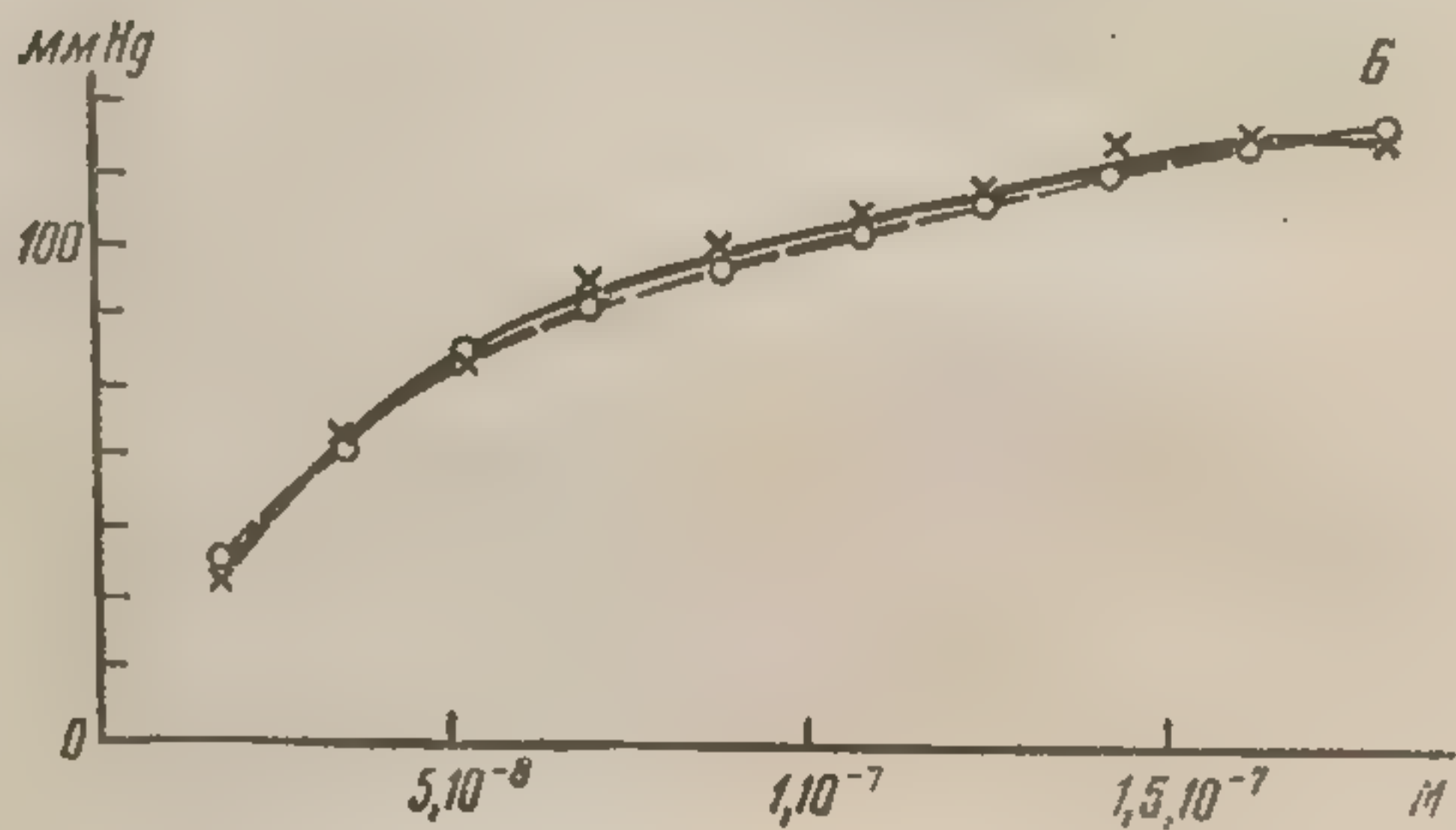
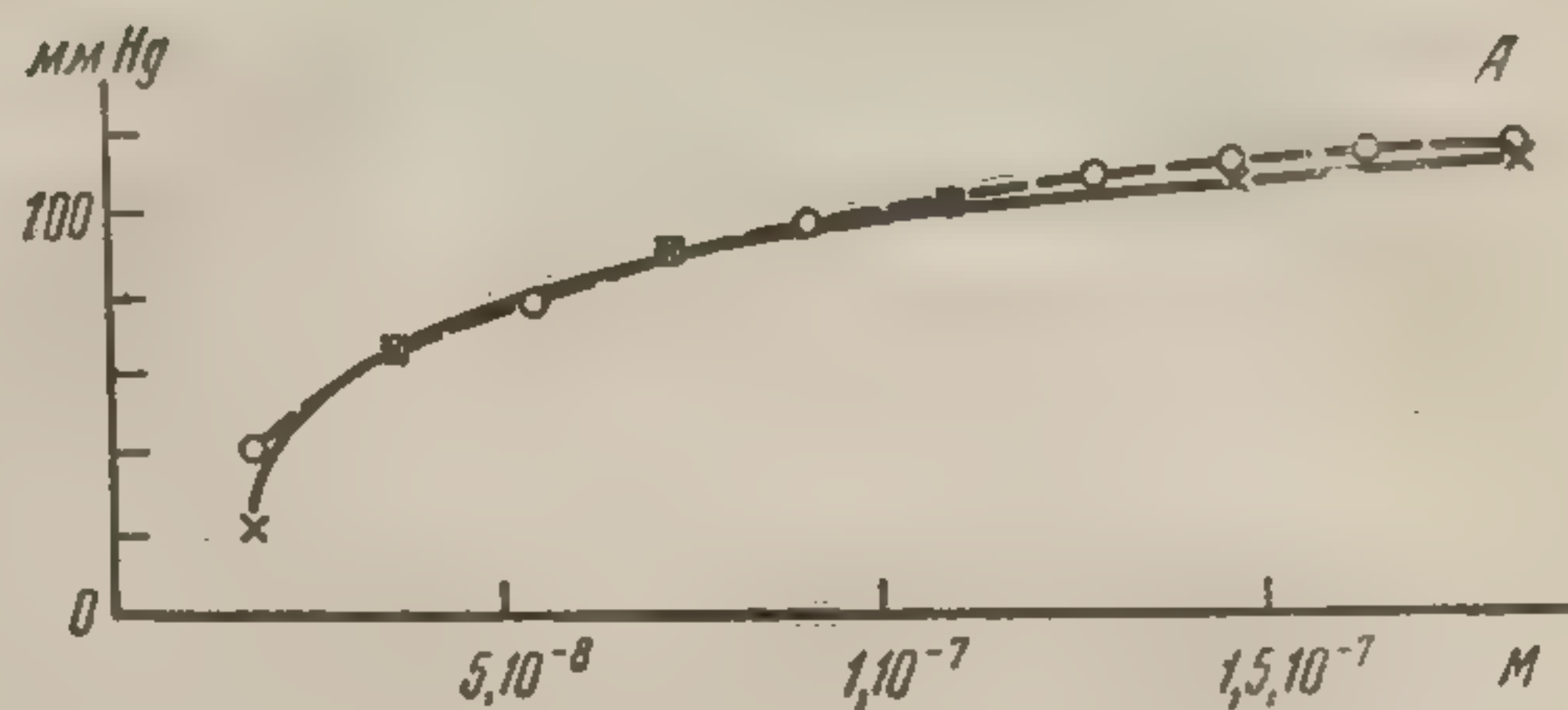


Рис. 1. Влияние адреналина на прессорный эффект в опыте
Ордината — прессорный эффект в мм ртутного столба; абсцисса — количество введенного адреналина в молях. Сплошная линия — экспериментальная кривая; прерывистая — теоретическая кривая. А — опыт 1; ■ — опыт 2; В — опыт 3

где K — константа терм. В уравнении три (из четырех) хода к определению предположительно на введенный эффект (Р) и концентров (R). Исход

В уравнении (2) зависимая (p), иное уравнение ферментативной использовать пр and Bark, 1934) и подтверждения

Полученное уравнение этого следует, что вильны в случае, династ $\frac{1}{p}$ и $\frac{1}{A}$

На рис. 2 при которых построены видно, что экспериментальной прямой линии выше предположительно описывающих факторным описанием

С помощью графика можно легко определить величины R и p = R, т. е. продолординат в точке

можно определить, что K численно равна эффекту, котор

где K — константа диссоциации комплекса адреналина с рецептором. В уравнении (2) нельзя найти с помощью эксперимента три (из четырех входящих в него) величины, поэтому для перехода к определяемым экспериментально величинам сделаем второе предположение. Считаем, что величина прессорной реакции (p) на введение адреналина в концентрации (A) пропорциональна концентрации комплекса (AR), а величина максимального эффекта (P) пропорциональна количеству активных рецепторов (R). Исходя из этого, уравнение (2) можно написать:

$$\frac{(A)(P-p)}{p} = K. \quad (2')$$

В уравнении (2') две переменные величины, независимая (A) и зависимая (p), и две постоянные величины (P) и (K). Полученное уравнение по форме тождественно уравнению кинетики ферментативной реакции Михаэлиса — Ментон. Это позволяет использовать преобразование Ланвивера — Бэрка (Lineweaver and Bark, 1934) для определения постоянных величин (P) и (K) и подтверждения правильности сделанных предположений:

$$\frac{1}{p} = \frac{K}{P} \frac{1}{A} + \frac{1}{P}. \quad (3)$$

Полученное уравнение является уравнением прямой линии. Из этого следует, что высказанные выше два предположения правильны в случае, если экспериментальные точки в системе координат $\frac{1}{p}$ и $\frac{1}{A}$ накладываются на одну прямую линию.

На рис. 2 приведены графики тех же опытов, что и на рис. 1, которые построены в указанной системе координат. На рисунке видно, что экспериментальные точки хорошо укладываются на одной прямой линии. Это подтверждает правильность высказанных выше предположений и говорит о том, что уравнение (3) правильно описывает реакцию взаимодействия адреналина с эффекторным органом.

С помощью графика, построенного по уравнению (3) (рис. 2), можно легко определить входящие в это уравнение две постоянные величины P и K . Из уравнения (3) следует, что при $\frac{1}{A} = 0$, $p = P$, т. е. продолжение прямой линия графика пересечет ось ординат в точке $\frac{1}{p} = \frac{1}{P}$. Величину константы диссоциации можно определить по графику или уравнению исходя из того, что K численно равно концентрации адреналина, вызывающей эффект, который составляет половину максимального. Эту

величину можно также рассчитать по графику, поскольку K/P — наклон прямой к оси абсцисс.

Величины констант диссоциации и максимальных эффектов, рассчитанные для опытов, которые приведены на рис. 1 и 2, составляют: $K_1 = 4,59 \cdot 10^{-8} \text{ M}$; $K_2 = 6,12 \cdot 10^{-8} \text{ M}$; $K_3 = 6,38 \cdot 10^{-8} \text{ M}$; $P_1 = 147 \text{ мм Hg}$; $P_2 = 227 \text{ мм Hg}$; $P_3 = 172 \text{ мм Hg}$. Величины K и P , определенные еще для 15 кроликов, составили соответственно от $1,0 \cdot 10^{-8} \text{ M}$ до $10,0 \cdot 10^{-8} \text{ M}$ и от 80 до 250 мм

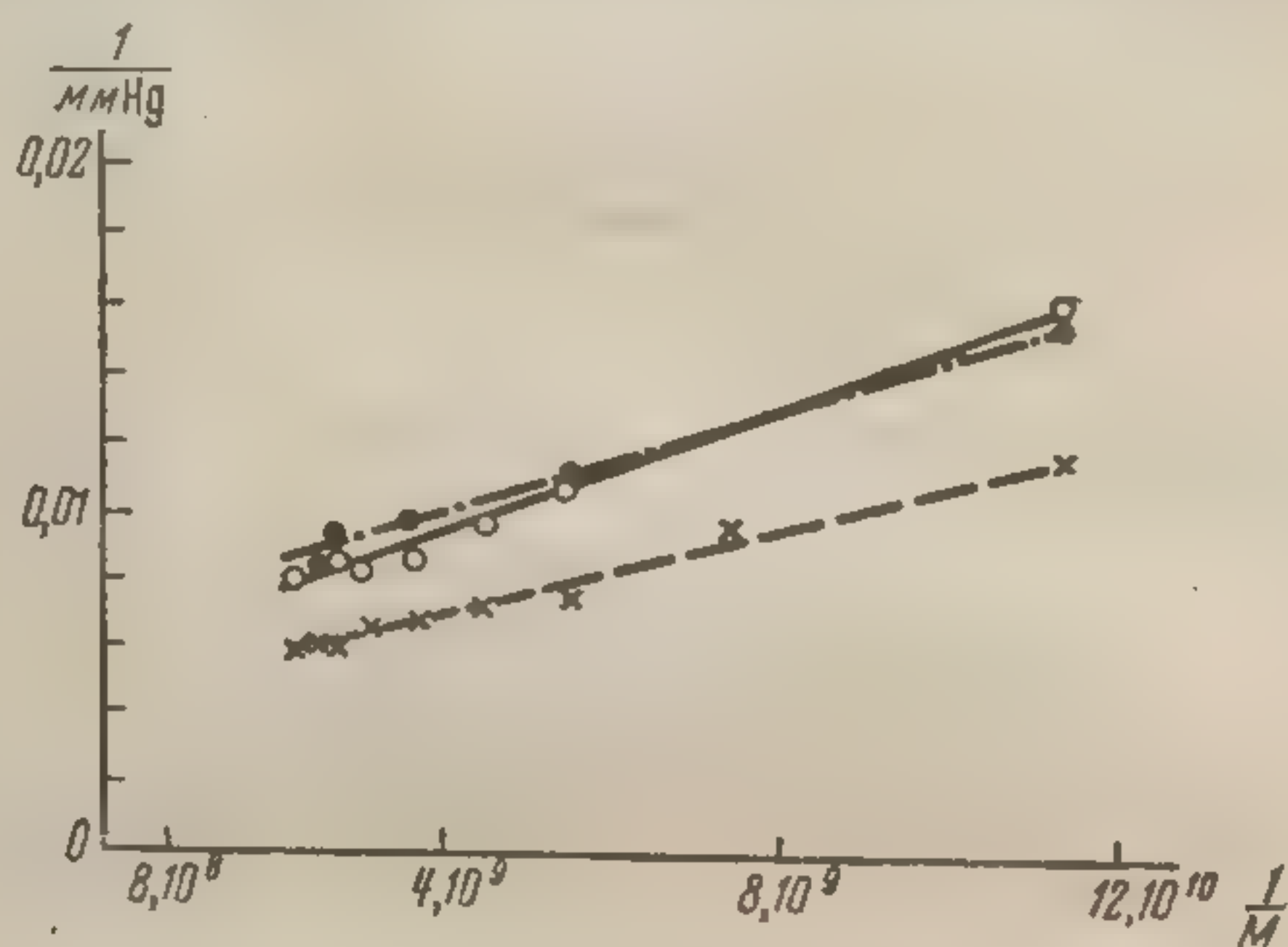


Рис. 2. Влияние адреналина на прессорный эффект (проверка теоретического расчета)

Ордината — прессорный эффект $\frac{1}{\text{мм ртутного столба}}$; абсцисса — количество введенного адреналина в $\frac{1}{\text{M}}$. Прерывистая линия с точками и черные кружки — опыт 1; прерывистая и крестики — опыт 2; сплошная и белые кружки — опыт 3.

мм Hg. Приведенные величины K рассчитаны на одного кролика; для того, чтобы учесть вес и объем крови, нужно сделать соответствующий пересчет.

После определения постоянных K и P по уравнению (4) можно построить теоретическую кривую зависимости величины прессорного эффекта от количества вводимого адреналина

$$p = P \frac{(A)}{(K) + (A)} \quad (4)$$

На рис. 1, как мы видим, кривые, построенные по экспериментальным и теоретическим данным, почти полностью совпадают, что является хорошим экспериментальным подтверждением правильности сделанных расчетов.

Кроме того, полученное уравнение, после преобразования позволяет определить % активных адренорецепторов, участвующих в прессорной реакции на адреналин:

$$\frac{p}{P} = \frac{100(A)}{(K) + (A)} \quad (5)$$

и концентрацию действующего адреналина:

$$A = P \frac{(K)}{(P - p)} \quad (6)$$

Приведенные экспериментальные и теоретические данные показывают, что величина основной прессорной реакции сердечно-сосудистой системы на введение адреналина определяется, кроме количества введенного адреналина, двумя постоянными для данного животного величинами: K — константой диссоциации комплекса адреналин — рецептор и P — максимальной величиной прессорной реакции на адреналин. Исследование изменения этих величин под влиянием физиологических и патологических воздействий позволит сделать еще один шаг в изучении биохимического механизма регуляторного влияния симпатической нервной системы.

Л и т е р а т у р а

- Коштыянец Х. С. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М., Изд-во АН СССР, 1951.
Lineweaver and Burk D. J. Amer. Chem. Soc., 1934, 56, 658.

Катехоламины в головном мозге кроликов в раннем онтогенезе

Канд. биол. наук **А. В. Наседкин**

Лаборатория эмбриогенеза человека Института акушерства и гинекологии
Минздрава СССР (дир. проф. О. В. Макеева)

В последние годы рядом исследователей была установлена зависимость интегральной деятельности головного мозга от его адренэргического обеспечения (Vogt, 1954; Анохин, 1959; Dell, 1962; Могилевский, 1960, и др.). В связи с этим важной теоретической и практической задачей явилось дифференцированное определение характера адренэргического обеспечения деятельности головного мозга при формировании различных функцио-

нальных состояний и отдельных функциональных систем (в частности, дыхания и болевых реакций).

Однако у взрослых животных раздельное изучение характера участия катехоламинов в центральном формировании функциональных систем затруднено тем, что эти системы уже скореллированы и взаимосвязаны не только между собой, но и с разносторонней деятельностью организма, обеспечиваемой катехоламинами.

Поэтому мы провели исследование катехоламинов головного мозга в раннем онтогенезе, где известное последовательное и разновременное становление функциональных систем позволяет раздельно изучать их морфологическое и биохимическое обеспечение.

Был проведен качественный хроматографический анализ адренэргических веществ головного мозга плодов разных возрастов (от 7 до 30 дней беременности) и новорожденных кроликов; всего в опыте находилось 84 животных, из них плодов 64, новорожденных — 20.

Первое появление адренэргических веществ в головном мозге плодов кролика относится к 14—17-му дням внутриутробного развития. Впервые обнаруженное в головном мозге плодов кролика адренэргическое вещество неизвестной природы и предварительно идентифицированное (по показанию R_f) как 3,4-дегидроокситирамин, с 18-го дня беременности исчезает и уступает место норадреналину, который остается единственным представителем катехоламинов в головном мозге плодов до конца беременности.

У новорожденных кроликов, помимо норадреналина, в головном мозге обнаруживается адреналин и неизвестное адренэргическое вещество, которое при сопоставлении с данными, полученными адсорбционно-колориметрическим методом, было предположительно идентифицировано как обратимо-окисленные формы активных гормонов. Качественный состав катехоламинов головного мозга новорожденных кроликов не отличается от такового взрослых животных.

Интересно отметить, что последовательная смена и усложнение состава катехоламинов головного мозга в раннем онтогенезе кроликов: дегидроокситирамин → норадреналин → адреналин → дегидроформы адреналина и норадреналина как бы отражают последовательность цепи биосинтеза и превращения адреналина: гидроокситирамин → норадреналин → адреналин → обратимо-окисленные формы активных гормонов.

Последовательность изменений в составе катехоламинов головного мозга плодов коррелирует с первым появлением в эмбриогенезе кроликов тех функциональных систем, осуществление которых у взрослых животных связано с адренэргическим обеспечением структур головного мозга. Так, спонтанная

двигательная
15-го дня бе
предшествует
менности в
тельные дви
20—22-й дни
нии, 1960) на
головном моз
Поскольку
нальных сист
ренэргическ
затеры» инте
эмбриогенеза
Обнаруже
го только нор
о становлении
циональных с
положить, что
элементом ад
ния этих функ
окситирамин
тор минимал
двигательных
В порядке
нейший вопрос
низма и ткане
минов?
До последн
функциональна
нервацию), те
веществ. Откры
обратимо-окисл
нов внесло сер
тивности тканей
По А. М. Уте
тканей необходи
шение «активных
удельное содерж
адреналина — в
дегидроформы),
нерешенным тот
хололаминов? Ведь
значении дегидро
циональном состо
Выходом из эт
1. Признать, чт
ни действительно
5 Закал № 94

двигательная активность отмечается у плодов кролика с 14—15-го дня беременности (Pankratz, 1936; Волохов, 1951), чему предшествует (по нашим данным) появление с 14-го дня беременности в головном мозге плодов дегидроокситирамина; дыхательные движения и болевые реакции проявляются позже — на 20—22-й день внутриутробного развития (Волохов, 1960; Пронин, 1960) на фоне содержащегося с 18-го дня беременности в головном мозге норадреналина.

Поскольку эмбриональному проявлению указанных функциональных систем предшествует появление в головном мозге адренэргических веществ, последние выступают здесь как «организаторы» интегральной деятельности головного мозга в процессе эмбриогенеза.

Обнаружение в течение второй половины беременности одного только норадреналина и сопоставление этого факта с данными о становлении в этом же периоде пренатального развития функциональных систем дыхания и болевых реакций позволяет предположить, что норадреналин является минимально достаточным элементом адренэргического обеспечения центрального построения этих функциональных систем. С этой точки зрения дегидроокситирамин можно предположительно рассматривать как фактор минимально-достаточного адренэргического обеспечения двигательных реакций организма.

В порядке дискуссии необходимо еще раз поставить важнейший вопрос: как отражает функциональное состояние организма и тканей общий уровень содержащихся в них катехоламинов?

До последнего времени было общепринято, что, чем выше функциональная активность ткани (имеющей симпатическую иннервацию), тем выше и содержание в ней адренэргических веществ. Открытие А. М. Утевским (1944) физиологической роли обратимо-окисленных форм как «резерва» «активных» гормонов внесло серьезные изменения в оценку функциональной активности тканей по содержанию в них катехоламинов.

По А. М. Утевскому, при оценке физиологической активности тканей необходимо учитывать депидрокоэффициент, т. е. соотношение «активных» и «резервных» форм катехоламинов: чем выше удельное содержание активных гормонов — адреналина и норадреналина — в общем уровне катехоламинов (включаящем дегидроформы), тем ткань активнее. Однако при этом остается нерешенным тот же вопрос: что дает нам общий уровень катехоламинов? Ведь он может быть различным при одном и том же значении депидрокоэффициента (т. е. при одном и том же функциональном состоянии ткани?).

Выходом из этой «ситуации» представляется следующее:

1. Признать, что показателем функциональной активности ткани действительно могут являться состояния обмена катехолами-

нов (с учетом не только дегидрокоэффициента, но и возможного коэффициента функциональной протеидизации катехоламинов и др.).

2. В таком случае общий уровень катехоламинов в ткани будет отражать уровень ее потенциалов, возможностей к деятельности, обеспечиваемой катехоламинами, т. е. может быть тестом своеобразной биохимической «преадаптации».

Литература

- Анохин П. К. Электроэнцефалографический анализ условного рефлекса. М., 1959.
Волохов А. А. Закономерности онтогенеза нервной деятельности. М., 1951.
Волохов А. А. В сб.: Эволюция физиологических функций. Л., 1960, стр. 52.
Делль П. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., Медгиз, 1962, стр. 325.
Могилевский А. Я. Материалы I научной конференции, посвященной проблемам физиологии, морфологии, фармакологии и клиники ретикулярной формации головного мозга. М., Изд-во МОЛМИ, 1960, стр. 109.
Пронин Л. А. В сб.: Эволюция физиологических функций. Л., 1960, стр. 69.
Pankratz D. S. Anat. Rec., 1936, 64, 36.
Vogt M. J. Physiol., 1954, 123, 3.

Содержание катехоламинов в развивающихся надпочечниках в норме и в условиях инсулиновой гипогликемии

Доктор биол. наук **Л. Г. Лейбсон и Е. М. Стабровский**

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР
(дир. — член-корр. АН СССР Е. М. Крепс)

Важная роль катехоламинов в регуляции функций организма ни у кого не вызывает сомнения. Однако, мы очень мало знаем, когда эта функция возникает, на какой стадии онтогенеза катехоламины начинают играть ту роль, которая присуща им во взрослом организме.

Задача настоящего исследования заключалась в выяснении вопроса, когда катехоламины появляются в эмбриональных надпочечниках, как меняется содержание этих веществ по мере развития железы и с какого времени жизни мозговое вещество надпочечников вовлекается в реакцию на нарушение внутренней среды организма. В качестве примера такого нарушения нами была избрана инсулиновая гипогликемия.

Объектом исследования служили куриные эмбрионы.

Содержание катехоламинов в надпочечниках куриных эмбрионов изучалось рядом авторов, однако в преобладающем большинстве работ вещества эти определялись биологическими ме-

тодами. Лишь в 1959 г. появилось исследование, в котором Б. Н. Манухин и Г. А. Бузников использовали для определения катехоламинов в надпочечниках куриных эмбрионов видоизмененный ими адсорбционно-колориметрический метод Шоу.

Мы определяли содержание катехоламинов в надпочечниках куриных эмбрионов флюорометрическим методом, разработанным в лаборатории А. М. Утевского (Осинская, 1957). При адсорбции и элюировании мы пользовались указаниями Эйлера и Лишайко (Euler, Lishajko, 1959). Для флюорометрии служил прибор, выпускаемый Москипом (ЭФ-3).

Анализ показал, что количество адреналина и норадреналина в надпочечниках куриных эмбрионов может быть определено химическим методом с девятидневного возраста. В процессе развития эмбрионов количество этих веществ в надпочечниках нарастает интенсивнее, чем вес железы; поэтому концентрация их постепенно увеличивается. Однако увеличение концентрации происходит неравномерно: в одни дни оно больше, в другие — меньше (Лейбсон и Стабровский, 1962).

В целом организме катехоламины могут быть обнаружены несколько раньше, чем в надпочечниках. У семидневных эмбрионов при помощи примененной нами методики адреналина нам обнаружить не удалось. Следы его появляются у восьмидневных зародышей, а вполне определимые количества — у девятидневных. Норадреналин же может быть определен уже у семидневных эмбрионов. Количество катехоламинов в целом эмбрионе в несколько раз превосходит количество их, содержащееся в надпочечниках.

На протяжении всего эмбрионального периода содержание норадреналина выше, чем адреналина. После вылупления количество обоих веществ выравнивается, а со второй недели постэмбрионального существования адреналин превосходит по количеству норадреналин.

Большой интерес представляет вопрос, с какого времени жизни надпочечники начинают реагировать на изменение внутренней среды организма, в наших опытах — на гипогликемию. Показателем такой реакции может служить изменение концентрации адреналина в надпочечниках в ответ на введение инсулина. Как показали опыты на взрослых крысах и кроликах, содержание адреналина в надпочечниках у них в ответ на введение инсулина заметно уменьшается (Hökfelt, 1951).

Исходя из этих данных, один из нас (Е. М. Стабровский) изучал содержание катехоламинов в надпочечниках у куриных эмбрионов в условиях инсулиновой гипогликемии. Инсулин вводился внутривенно по способу, описанному Л. Г. Лейбсоном и Э. М. Плисецкой (1960), в дозе 0,043 ед. на 1 г веса. Как было показано ранее, введение инсулина в такой дозе вызывает у куриных зародышей выраженную гипогликемию.

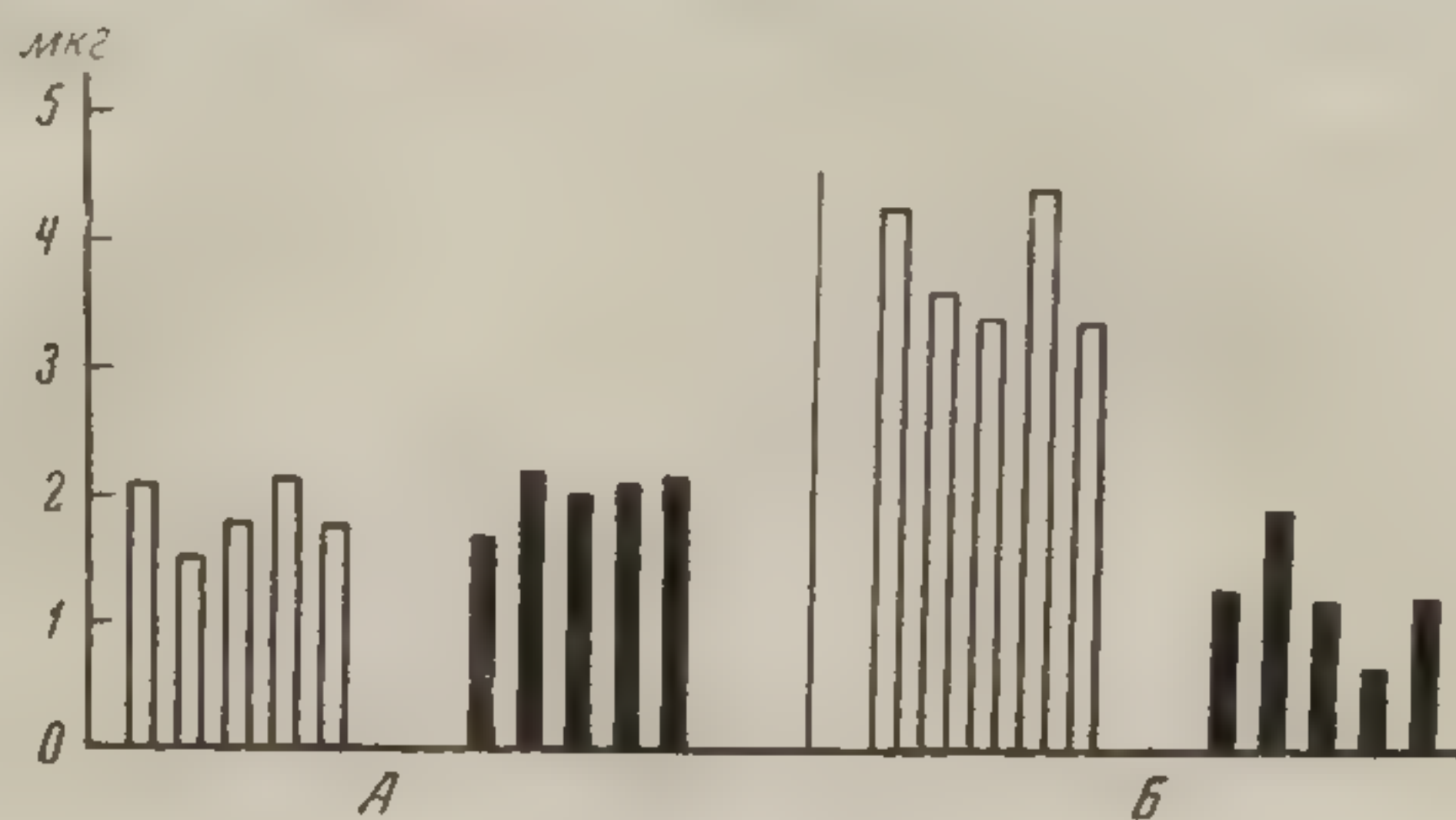


Рис. 1. Количество адреналина и норадреналина в надпочечниках у куриных эмбрионов

A — адреналин; ■ — норадреналин. Белые столбики — контроль; черные — эмбрионы, которым вводился инсулин. Материал взят через 15 часов после введения. Ордината — количество катехоламинов в мкг (в обоих надпочечниках)

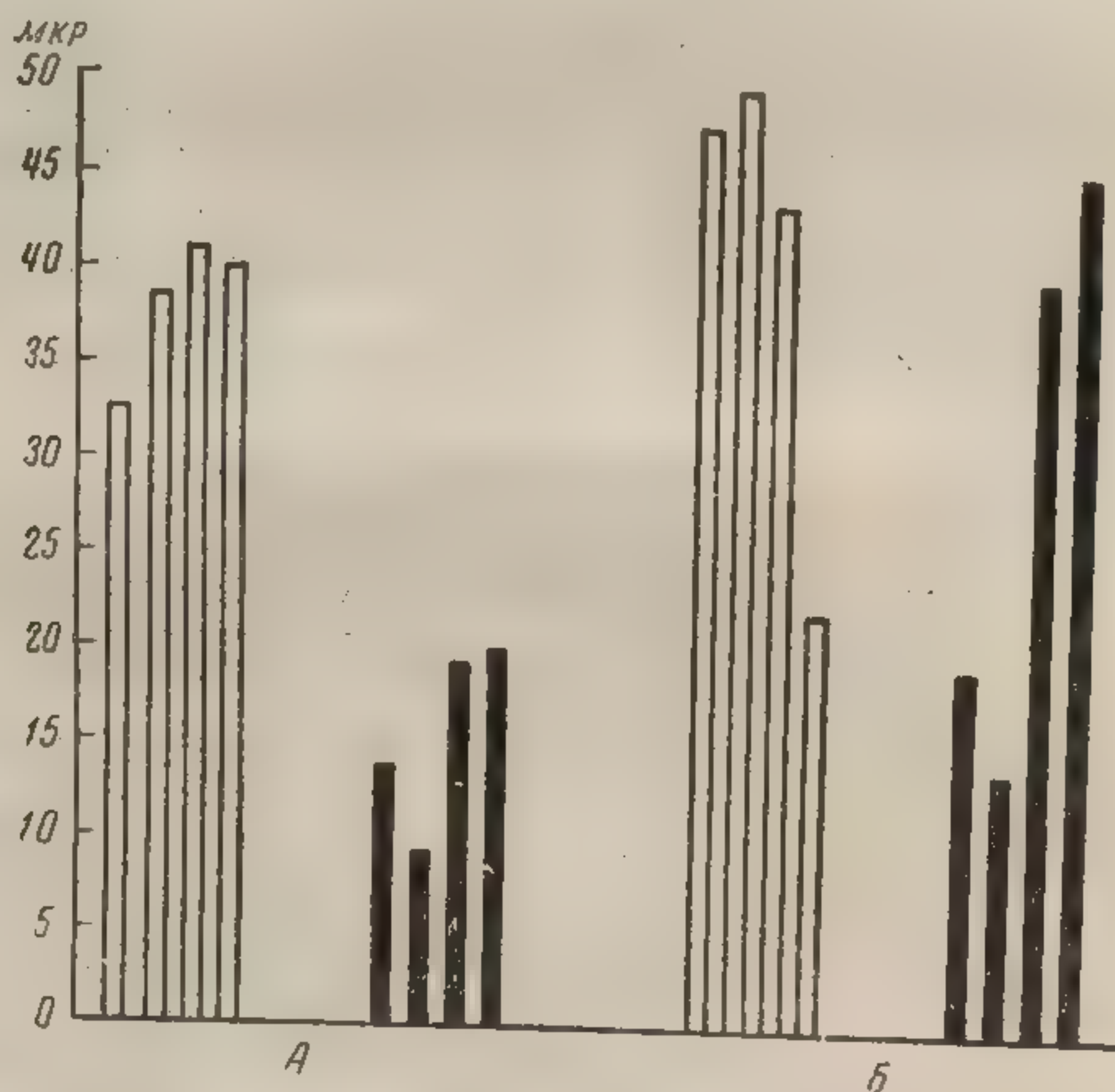


Рис. 2. Количество адреналина и норадреналина в надпочечниках у шестидневных цыплят

Обозначения те же, что на рис. 1. Материал взят через 18 часов после введения инсулина

Опыты показали, что катехоламины в надпочечниках эмбрионов не накапливаются. Только в эмбрионах, которым вводился инсулин, было установлено, что в надпочечниках адреналина. В течение 18 часов после введения инсулина наблюдается уменьшение количества катехоламинов. Уменьшение количества катехоламинов в надпочечниках эмбрионов можно наблюдать только в течение одного дня после введения инсулина. В течение следующего дня после введения инсулина количество катехоламинов в надпочечниках эмбрионов возвращается к норме (рис. 2). Нельзя сказать, что содержание катехоламинов в надпочечниках эмбрионов не уменьшается после введения инсулина.

Наряду с уменьшением количества катехоламинов в надпочечниках эмбрионов было установлено, что концентрация адреналина в крови эмбрионов была значительно снижена (Стабровский). В результате этих опытов на цыплятах было установлено, что инсулиновая гипотензия в сердце и в скелетных мышцах не сопровождается изменением концентрации катехоламинов в надпочечниках. Концентрация катехоламинов в надпочечниках не меняется после введения инсулина — заключение из нашего исследования.

Лейбсон Л. Е., Манухин Б. Н., Осиенская В. О., Euler U. S., Lish H. Okielt B. Acta

Опыты показали, что до 14—15-дневного возраста количество катехоламинов в надпочечниках в ответ на введение инсулина не меняется. Только после этого срока надпочечники начинают реагировать на введенный инсулин. Однако в отличие от того, что было установлено для взрослых животных, у эмбрионов в надпочечниках уменьшается содержание не адреналина, а норадреналина. Вполне отчетливо эта реакция выступает через 14—18 часов после введения инсулина (см. рис. 1). Такое уменьшение наблюдается также у однодневных цыплят. В последующие дни оно либо отсутствует, либо выражено слабо.

Уменьшение содержания адреналина в ответ на введение инсулина можно констатировать у отдельных особей уже с первого дня после вылупления. Однако отчетливой эта реакция становится лишь с 5-го дня постэмбрионального существования (рис. 2). Нельзя не подчеркнуть, что примерно с этого же возраста содержание адреналина в надпочечниках у нормальных эмбрионов начинает превалировать над норадреналином.

Наряду с определением содержания катехоламинов в надпочечниках было приступлено к изучению влияния инсулина на концентрацию этих веществ в некоторых органах. Для этой цели была значительно повышена чувствительность флюориметра (Стабровский). До настоящего времени выполнено лишь несколько опытов на цыплятах. Эти опыты показали, что в условиях инсулиновой гипогликемии возрастает содержание адреналина в сердце и в скелетных мышцах. В печени оно остается без изменений. Концентрация норадреналина в перечисленных органах не меняется. Вопрос об изменении — в ответ на введение инсулина — концентрации катехоламинов в тканях требует дальнейшего изучения.

Литература

- Лейбсон Л. Е., Перцева М. Н., Плисецкая Э. М. и Огородникова Л. Г. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1962, 53, 3, 39.
Лейбсон Л. Г. и Плисецкая Э. М. Физиол. ж., 1960, 46, 9, 1163.
Лейбсон Л. Г. и Стабровский Е. М. Физиол. ж., 1962, 48, 7, 857.
Манухин Б. Н. и Бузников Г. А. Докл. АН СССР, 1959, 127, 4, 934.
Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 3, 537.
Euler U. S., Lishajko F. Acta physiol. scand., 1959, 45, Suppl. 122.
Hökfelt B. Acta physiol. scand., 1951, 25, Suppl. 92.

у шестиднев
едения инсулина

Содержание пирокатехиновых аминов в верхнем шейном симпатическом ганглии кошек и кроликов в постнатальном онтогенезе

А. И. Селивра и Н. В. Шиллинг

Лаборатория развития вегетативной нервной системы
(зав. — доктор биол. наук В. С. Шевелева)
Института эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР
(дир. — член-корр. АН СССР Е. М. Крепс)

Задача настоящего исследования состояла в изучении количественного содержания пирокатехиновых аминов в верхних шейных симпатических ганглиях взрослых и новорожденных кроликов и кошек.

Определение адреналина и норадреналина в верхних шейных симпатических ганглиях взрослых и новорожденных (в возрасте 1—4 суток) кошек и кроликов производили в гомогенате из ткани ганглия по дифференциально-флюоресцентно-аналитическому методу В. Ю. Осинской (1957) в модификации Л. Г. Лейбсона и Е. М. Стабровского (1962). В каждый опыт брали по два (редко три) ганглия взрослых животных, что составляло по весу 25—40 мг ткани, и по четыре ганглия новорожденных животных, что составляло по весу 8—12 мг ткани. Исследование полученного элюата всегда производили в день опыта.

Наряду с этим в ряде опытов содержание адренэргических веществ определяли в перфузате, полученном при перфузии верхнего шейного симпатического ганглия кошек по методу К. М. Быкова и А. М. Павловой (1924) и А. В. Кибякова (1933). Кроме того, в шести опытах изучали содержание адренэргических веществ в перфузате верхнего шейного симпатического ганглия взрослой кошки через шесть-восемь недель после его денервации.

Определение адренэргических веществ в перфузате производили с помощью биологического метода (на сердце лягушки, изолированном по способу Штрауба) и визуального флуорометрического метода Геддума и Шильда (Gaddum and Shild, 1934). Комбинация этих двух методов при исследовании перфузата позволила в каждом отдельном случае решить вопрос, обусловлен ли полученный положительный эффект перфузата на сердце только норадреналином или норадреналином и адреналином, так как норадреналин при добавлении к нему NaOH в течение первых минут не флюоресцирует, даже если он содержится в растворе в значительных концентрациях.

Результаты

Содержание норадреналина в верхних шейных симпатических ганглиях взрослых кроликов и кошек составляло соответственно $9,5 \pm 1,5^1$ и $7,5 \pm 1,7$ мкг/г сырого веса ткани, а в верхних шейных симпатических ганглиях крольчат и котят — $14,7 \pm 1,7$ и $11,6 \pm 3,6$ мкг/г сырого веса ткани. Полученные различия в содержании норадреналина в симпатических ганглиях взрослых и новорожденных животных статистически достоверны, причем для кошек $P < 0,01$, а для кроликов $P < 0,001$.

Количество адреналина в ганглиях взрослых животных было незначительным по сравнению с количеством норадреналина и составляло $0,5 \pm 0,2$ мкг/г сырого веса ткани у кроликов и $0,4 \pm 0,2$ мкг/г сырого веса ткани у кошек. В ганглиях же новорожденных животных адреналин, как правило, отсутствовал, и только в редких случаях нам удалось обнаружить его следы в количествах, не превышающих $0,1$ мкг/г сырого веса ткани.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что обнаруживаемые количества пирокатехиновых аминов в верхнем шейном симпатическом ганглии взрослых животных обусловлены как норадреналином, так и адреналином, тогда как у новорожденных животных в основном только норадреналином.

При исследовании перфузата, полученного при перфузии верхнего шейного симпатического ганглия взрослой кошки раствором Рингер-Локка без эзерина, мы установили, что он оказывал на сердце лягушки адренэргический эффект, эквивалентный эффекту ампульного адреналина в разведении $1 \cdot 10^{-9}$. В то же время перфузат, полученный во время перфузии верхних шейных симпатических ганглиев новорожденных котят и ганглиев взрослых кошек после перерезки преганглионарных стволов, оказывал значительно большее адренэргическое влияние на сердце лягушки, которое было эквивалентно эффекту ампульного адреналина в разведении от $5 \cdot 10^{-9}$ до $5 \cdot 10^{-8}$. При одновременном исследовании перфузата по методу Геддума и Шильда установили, что адреналин присутствует только в перфузате верхнего шейного симпатического ганглия взрослой кошки.

Такой результат соответствует нашим биохимическим исследованиям гомогената из ткани ганглия и говорит о том, что адренэргический эффект перфузата, полученного при перфузии ганглия новорожденного котенка и хронически денервированного ганглия взрослой кошки, обусловлен только норадреналином, а ганглия взрослой здоровой кошки — как норадреналином, так и адреналином.

Таким образом, полученные данные указывают на более высокое по сравнению со взрослыми здоровыми животными

¹ Здесь и в последующем приводится среднее квадратичное отклонение (σ).

содержание суммарного количества пирокатехиновых аминов в ганглиях новорожденных крольчат ■ котят, а также ■ хронически денервированных ганглиях взрослых животных. В этой связи следует отметить, что факт повышенного содержания адренэргических веществ в денервированных ганглиях был обнаружен ранее ■ другими исследователями (Lissak, 1939; Росин, 1961) и нами подтверждается. Что же касается повышенного содержания пирокатехиновых аминов в ганглиях новорожденных животных, то таких данных ■ доступной нам литературе мы не нашли. Однако обнаруженное сходство по содержанию пирокатехиновых аминов между хронически денервированным ганглием и ганглием новорожденного животного логически понятно на основе эволюционного учения Л. А. Орбели (1938).

Литература

- Быков К. М. ■ Павлова А. М. Сб., посвящ. 75-летию акад. И. П. Павлова. Л., 1924, стр. 413.
 Кибяков А. В. Казанский мед. ж., 1933, 5—6, 456.
 Лейбсон Л. Г. и Стабровский Е. М. Физиол. ж., 1962, 48, 7, 857.
 Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. М.—Л., 1938.
 Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 3, 537.
 Росин Я. А. Нейро-гуморальная регуляция и гемато-энцефалический барьер. М., 1961.
 Gaddum J. H. and Shild H. J. Physiol., 1934, 80, 9.
 Lissak K. Amer. J. Physiol., 1939, 127, 2, 263.

Катехоловые амины и симпатические нервы сердца

Ст. научный сотрудник **В. А. Говырин**

Мл. научный сотрудник **Г. Р. Леонтьев** ■

Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР
 (дир. — член-корр. АН СССР Е. М. Крепс)

Норадреналин и адреналин сердечной мышцы позвоночных, как показано рядом исследователей (Euler, 1946; Raab, 1956; Bloom et al., 1961), связаны с симпатическими нервными окончаниями или с особыми клетками, близкими по своей природе к клеткам хромаффинной ткани. Количество катехоловых аминов в сердце увеличивается при раздражении симпатических нервов и падает после десимпатизации (Goodall, Kirshner, 1956).

В наших опытах были исследованы сердца куриных эмбрионов и цыплят кур породы белый леггорн. Адреналин и норадреналин определялись раздельно флюорометрическим методом Эй-

лера и Флодинга (Euler, Floding, 1955). Ввиду того, что нас интересовала связь содержания катехоловых аминов с наличием симпатической иннервации, исследования были начаты с 4-го дня эмбрионального развития, когда сердце куриного эмбриона еще не имеет симпатической иннервации (Szepeszwol and Bron, 1936).

Ли с сотрудниками (Lee et al., 1960), обнаружив катехоловые амины в сердце четырехдневных эмбрионов, не установили изменений их содержания в процессе развития.

В наших опытах в сердцах эмбрионов на 4-й день развития, еще лишенных симпатической иннервации, норадреналин обнаружен не был. На 6-й день развития отмечен резкий подъем в содержании норадреналина, который почти в пять раз превышает его среднюю концентрацию в сердцах цыплят (табл. 1).

Таблица 1

Содержание норадреналина и адреналина в сердце эмбрионов и цыплят (в мкг/г сухого вещества)

Дни развития	Число эмбрионов и цыплят	Содержание сухого вещества в сердце, %	Норадреналин	Адреналин
Эмбрионы				
4	360	5,1	0	$2,32 \pm 0,24$
6	120	8,6	$19,22 \pm 2,68$	$2,32 \pm 0,72$
8	120	9,5	$11,01 \pm 2,00$	$0,83 \pm 0,54$
10	38	9,3	$7,96 \pm 1,30$	$0,96 \pm 0,31$
12	25	12,1	$7,30 \pm 2,30$	$0,93 \pm 0,16$
14	29	12,5	$2,28 \pm 0,67$	$0,66 \pm 0,33$
16	10	13,3	$2,82 \pm 1,70$	$0,44 \pm 0,06$
18	20	14,8	$3,57 \pm 0,65$	$0,47 \pm 0,18$
Цыплята				
1	8	15,6	$4,05 \pm 0,55$	$0,52 \pm 0,08$
5	11	20,1	$2,80 \pm 0,21$	$0,43 \pm 0,04$
10	8	21,6	$2,52 \pm 0,21$	$0,55 \pm 0,05$
15	10	21,7	$3,50 \pm 0,31$	$0,66 \pm 0,14$

В последующие дни эмбрионального развития содержание норадреналина снижается и к 14-му дню достигает показателей, свойственных цыплятам раннего возраста. Отсутствие норадреналина в безнервном сердце является одним из доказательств связи норадреналина с симпатическими нервными окончаниями. Резкий подъем его содержания на 6-й день развития зависит, по нашему мнению, от быстрого увеличения количества нервных

окончаний в ткани сердца в период массового проникновения симпатических нервных волокон, которое наблюдается между 4- и 6-м днями эмбрионального развития и свидетельствует о высокой концентрации норадреналина в нервных окончаниях, на которую указывал Эйлер (1956).

На 4-й день эмбрионального развития, при полном отсутствии норадреналина, в сердце эмбриона можно обнаружить сравнительно высокое содержание адреналина, в четыре раза превышающее содержание его у цыплят. С 8-го дня развития уровень адреналина снижается и остается относительно постоянным на дальнейших стадиях эмбрионального развития и у цыплят.

В опытах с сердцами земноводных (самцы лягушек *R. temporaria*, взятые в опыт в весенне-летний период) на содержание катехоловых аминов исследовались отдельно предсердия и желудочки. Данные о содержании катехоловых аминов в сердцах интактных лягушек немногочисленны и противоречивы. Так, например, Эйлеру (1961) вообще не удалось обнаружить норадреналина в сердце лягушки.

В опытах на лягушках мы изучили влияние температурного фактора и десимпатизации сердца на содержание катехоловых

Таблица 2

Содержание катехоловых аминов в сердце лягушки (в $\mu\text{кг/г}$ сухого вещества)

Условия опыта	Число лягушек	Число опытов	Предсердия				Желудочки			
			Адреналин	Норадреналин	% адреналина	% сухого вещества	Адреналин	Норадреналин	% адреналина	% сухого вещества
T + 18+20°	60	9	9,43±1,57	7,16±1,10	56	11,9	6,80±1,44	4,28±1,26	66	14,2
T + 4+5°	66	10	5,11±0,57	4,1±0,96	41	8,8	4,83—0,55	0,00	100	13,9
Десимпатизация сердца										
T + 18+20°	35	5	1,98—0,51	0—1,21	90—100	13,5	0,56—0,18	0,00	100	17,9

аминов (табл. 2) и способность интактного и десимпатизированного сердца накапливать введенные катехоловые амины (табл. 3).

На общее количество катехоловых аминов и соотношение между норадреналином и адреналином значительное влияние оказывает температурный фактор. У лягушек, содержащихся при температуре $+4$, $+6^{\circ}$, по сравнению с лягушками, находящимися при температуре $+18$, $+20^{\circ}$, количество норадреналина и адреналина было значительно меньше, причем в желудочках норадреналин обнаружен не был.

Десимпатизация сердца лягушек приводит к резкому снижению содержания адреналина и исчезновению норадреналина. Ко-

Влияние введенных изменений

УСЛОВИЯ ОБ

Контроль 500 мм
налина . . .

Десимпатизация
адреналина

Контроль 500 мг
адреналина .

Десимпатизация 5
норадреналина

УНИВЕРСИТЕТ "СВ. СВЕТОСЛАВ" - ПЛОВДИВ

.личество адресов

уменьшилось п

лягушки облад

деянные адренал.
теходовы

защиты в ста

ность наказания

десимпатизація

катехоловые ам...

Наши опыты

Адреналин

структура в се

вые туррами, по
вот аминь.

Первичных «Окс

структурах

В 1999 г.

Fuller, O. S.

F. U. S. - Ray

Euler U. S. v. J. P.

Good v. Fidelity

W. H. C. M. v. Noga
R. 3 mas. C. M. v. H.

W. and C. S. H.

psen Fortsetzung

Wolfschritte

100

Таблица 3

Влияние введения адреналина и норадреналина на уровень катехоловых аминов в сердце лягушки (в мкг/г сухого вещества)

Условия опыта	Число лягушек	Число опытов	Предсердия			Желудочки		
			Адреналин	Норадреналин	% адреналина	Адреналин	Норадреналин	% адреналина
Контроль 500 мкг адреналина	20	3	33,62	9,92	78	19,77	6,92	72
Десимпатизация 500 мкг адреналина	14	3	5,49	0—6,34	80	4,43	0,00	100
Контроль 500 мкг норадреналина	16	3	12,99	42,83	26	9,20	12,42	43
Десимпатизация 500 мкг норадреналина	20	4	5,11	18,51	23	2,15	8,98	22

личество адреналина в предсердиях оперированных лягушек уменьшилось почти в 5 раз, а в желудочках — в 12 раз. Сердце лягушки обладает выраженной способностью накапливать введенные адреналин и норадреналин. Предсердия накапливают катехоловые амины интенсивнее, чем желудочки. После десимпатизации, в отличие от других структур, сердце сохраняет способность накапливать введенные адреналин и норадреналин. Однако десимпатизация резко снижает способность сердца депонировать катехоловые амины.

Наши опыты дают основание полагать, что основным источником норадреналина в сердце служат симпатические нервы. Адреналин в сердечной мышце может быть связан с другими структурами, помимо нервных окончаний. Введенные катехоловые амины могут накапливаться в сердце не только в области нервных окончаний, но (в меньших количествах) и в других структурах.

Литература

- Bloom G., Östlund E., Euler U. S. v., Lishajko F., Ritzen M., Adams-Ray. Acta Physiol. scand., 1961, 53, Suppl. 185.
 Euler U. S. v. J. Physiol., 1946, 105, 1, 38.
 Euler U. S. v., Floding J. Acta physiol. scand., 1955, 33, Suppl. 118.
 Euler U. S. v. Noradrenaline, Springfield, 1956.
 Euler U. S. v. Harvey Lectures, 1961, 55, 43.
 Goodall M., Kirshner N. J. Clin. Invest., 1956, 35, 6, 649.
 Lee W. C., McCarty L. p., Zodrow W. W., Shideman F. E. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1961, 130, 1, 30.
 Raab W. Fortschritte der Cardiologie, 1956, 1, 65.
 Szepsenwol J., Bron A. Rev. Suisse, Zool., 1936, 43, 1, 1.

Адреналин крови и процесс образования медиатора симпатической нервной системы

Проф. *И. Н. Волкова*

Кафедра физиологии (зав. — проф. И. Н. Волкова)
Казанский медицинский институт

В опытах на холонокровных животных с гуморальным переносом симпатического сосудосуживающего эффекта нами (Волкова, 1946; Волкова и Кибяков, 1946; Волкова, 1948) было установлено, что удаление надпочечных желез приводит к нарушению выделения симпатическими нервными окончаниями их посредника — симпатина. Эти данные в дальнейшем были подтверждены в опытах на теплокровных животных (Кибяков, 1950).

Максимум нарушений в функциональном состоянии симпатической нервной системы у животных, подвергшихся выжиганию мозгового слоя надпочечных желез, совпадал по срокам с наибольшим снижением уровня адреналина в крови. Количественное определение адреналина в этих и последующих исследованиях производилось методом люминесцентного анализа в модификации К. В. Лебедева и С. В. Сенкевич (1959), позволяющим определять суммарно адреналин и норадреналин, а также адреналиноподобные вещества в плазме крови и других жидкостях.

Известно, что на эндокринные железы, в том числе мозговой слой надпочечных желез, влияет проникающее излучение (Васк и Alexander, 1955; Лебединский и сотр., 1957, 1959 и др.; Тонких и Янковская, 1959; Маслова, 1958, 1959; Кандрор, 1962, и др.). При этом отмечается как усиление, так и угнетение адреналин-секретирующей функции надпочечников в зависимости от дозы и сроков после облучения. Это побудило нас исследовать процесс освобождения медиатора симпатической системы и у облученных животных.

Наши исследования (Волкова, Лебедев, Тухватуллина, 1961) показали, что у лягушек, подвергшихся общему рентгеновскому облучению, наступает фазовое нарушение симпатинообразовательной функции симпатической нервной системы. Наблюдается снижение, последующее повышение, новое падение с постепенной нормализацией выхода симпатина в жидкость, перфузируемую через полость изолированного сердца лягушки в период стимуляции симпатических нервов на различных сроках после облучения.

В дальнейших исследованиях, выполненных совместно с В. Г. Афанасьевым, нами были выявлены сходные изменения в деятельности некоторых иннервационных приборов у адренал-

эктомированных и облученных животных. Так, у лягушек, лишенных надпочечников, сосудосуживающий эффект сохраняется на всех сроках после операции, лишь падает возбудимость симпатических нервных волокон и удлиняется период последствия, а фаза понижения сосудистой проницаемости при стимуляции симпатических вазоконстрикторов, четко выявляющаяся у интактных животных, вначале ослабляется, а далее полностью исчезает (8—11-е послеоперационные сутки). Сдвиги сосудистой

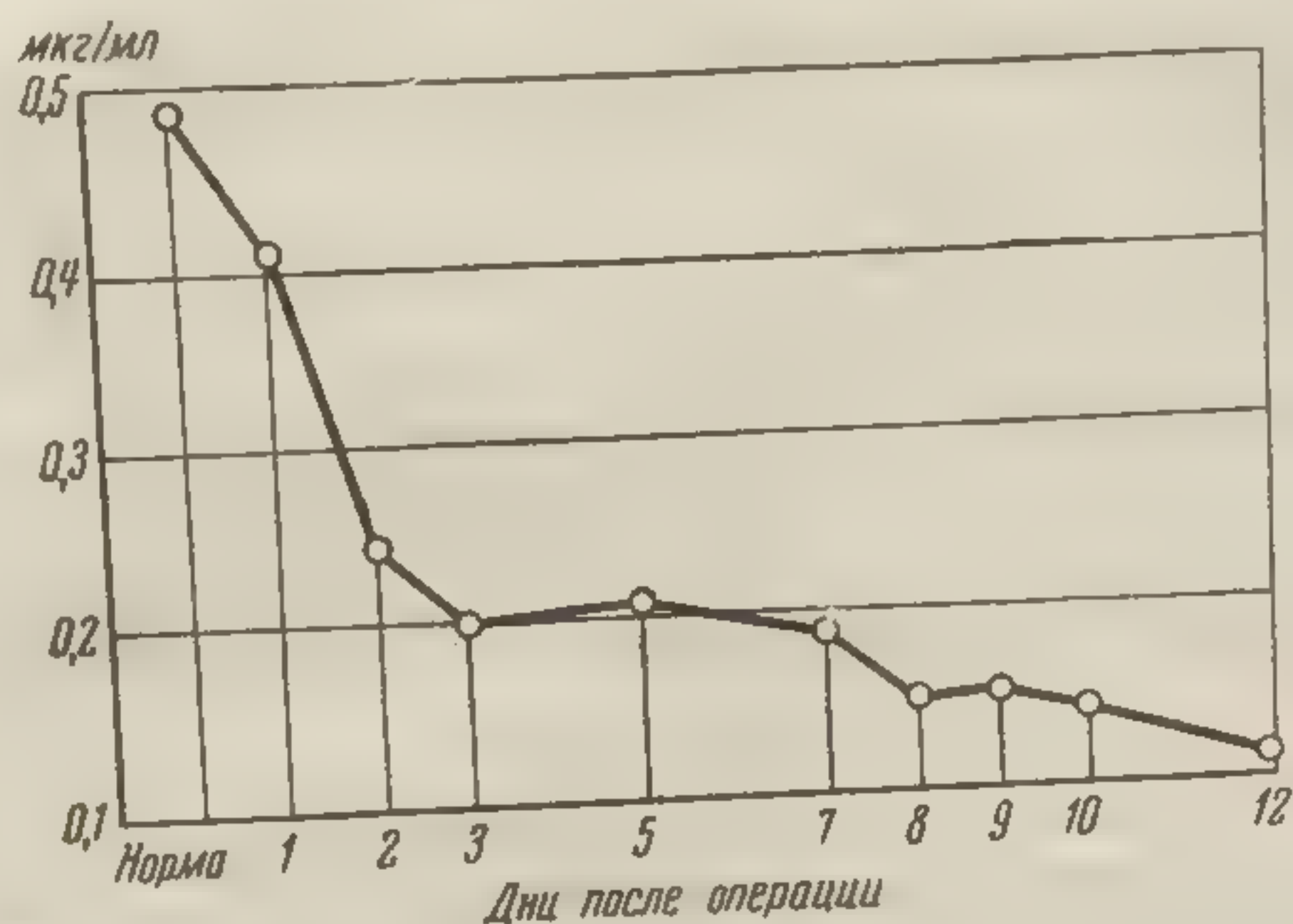


Рис. 1. Изменения содержания симпатина (мкг/мл) ■ жидкости, перфузируемой через сосуды задних лапок лягушек на фоне стимуляции пограничной симпатической нервной цепочки ■ различные сроки после удаления надпочечных желез

проницаемости определялись по изменению интенсивности окраски порций перфузата, собираемых до и во время раздражения симпатических волокон. Параллельно, начиная с четвертых суток после эпинефрэктомии, наблюдается снижение содержания симпатина в сосудистом перфузате, полученном на фоне сосудосуживающего эффекта (рис. 1). Введение оперированным лягушкам адреналина ■ значительной степени устраняет описанные изменения в характере влияния симпатических нервных волокон на проницаемость сосудов.

Сходные результаты были получены и на лягушках, подвергшихся общему рентгеновскому облучению (6000 р). Фаза уменьшения сосудистой проницаемости при стимуляции вазоконстрикторов становилась в первые дни после облучения (2—5-е сутки) менее выраженной, затем несколько нормализовалась (6—10-е сутки), далее вновь резко ослаблялась и исчезала (11—15-е сутки) и лишь постепенно восстанавливалась на поздних сроках после облучения, если животные не погибали. Фазовые колебания наблюдались и в отношении степени выхода ■ сосудистый

перфузат симпатина ■ период стимуляции пограничной симпатической цепочки (рис. 2).

Следовательно, нарушение адреналинсекретирующей функции надпочечников как при их экстирпации, так и при воздействии проникающего излучения вызывает нарушения ■ процессе образования медиатора симпатической нервной системы и сходные

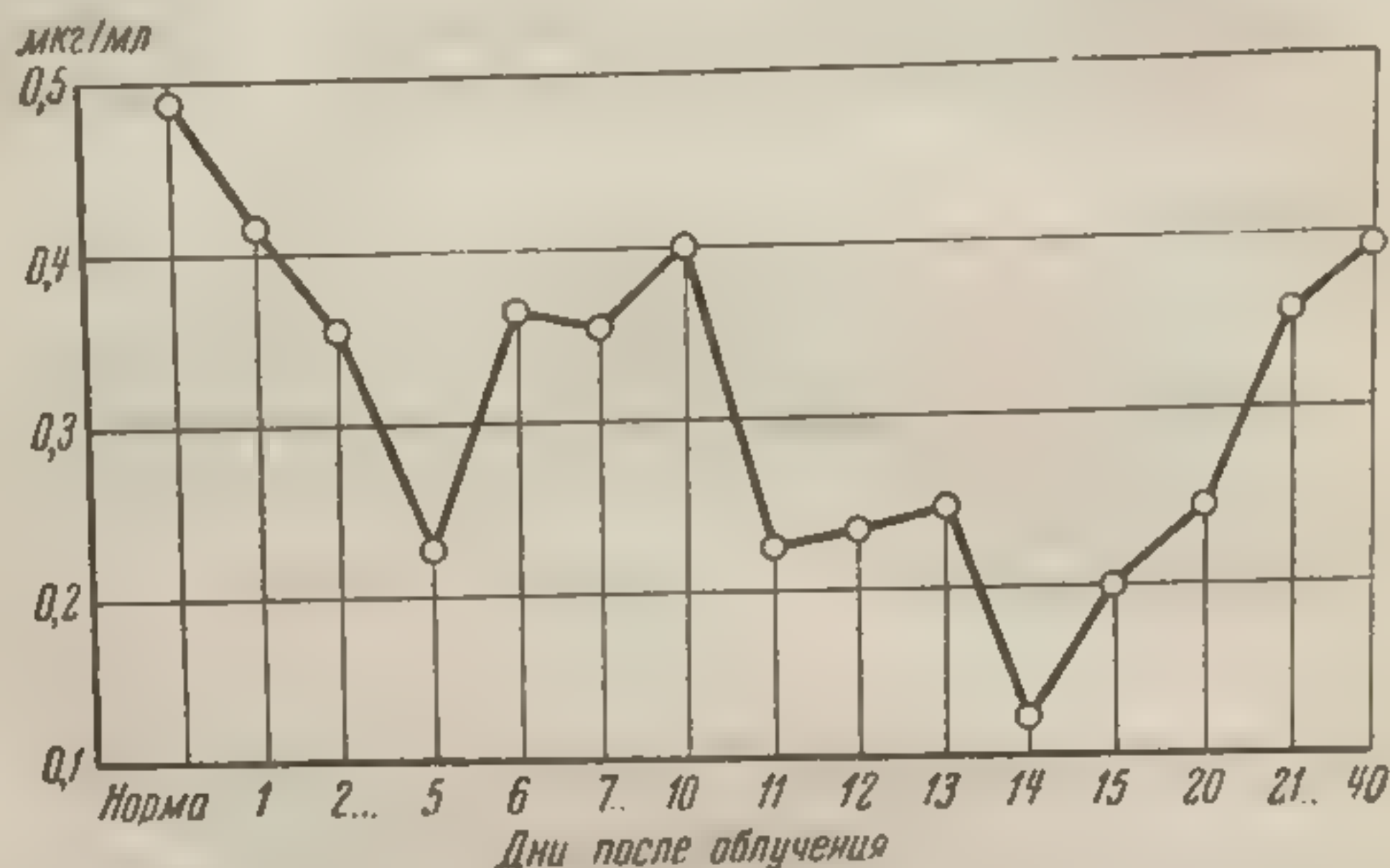


Рис. 2. Изменения содержания симпатина (мкг/мл) ■ жидкости, перфузируемой через сосуды задних лапок лягушек на фоне стимуляции пограничной симпатической нервной цепочки ■ различные сроки после общего рентгеновского облучения

изменения ■ деятельности симпатических нервных волокон, в частности, симпатических вазоконстрикторов в отношении их способности влиять на сосудистую проницаемость.

Адренэргическая активность крови исследовалась нами и при некоторых патологических состояниях. Так, при экспериментальном перитоните у собак (Кочнев, 1960, 1961; Волкова и Кочнев) было выявлено резкое увеличение содержания адреналина в крови наряду со значительным ослаблением холинэргической реакции крови. Параллельно с этим обнаружено усиление тормозящего действия чревного нерва на перистальтические сокращения при некотором ослаблении его влияния на тонус кишечной мускулатуры с одновременным угнетением, вплоть до полного выпадения, стимулирующего воздействия блуждающего нерва на кишечную моторику. Установлено также ослабление тормозящей функции парасимпатических нервов сердца при сохранении хорошо выраженного положительного хронотропного влияния симпатических сердечных нервов с некоторым ослаблением их положительного инотропного эффекта.

Таким образом, наши исследования позволяют заключить, что гормональная функция мозгового слоя надпочечников определяет степень образования симпатина окончаниями симпатических

нервов. Резкое
подобных веществ
разовательного
ния симпатическ
ви, наряду с
может оказать
ее деятельности.

Волкова И. Н. О
почечниками. Д
Волкова И. Н. Т
Волкова И. Н. и
Волкова И. Н. Т
биол. и медиц.
Волкова И. Н. и
Кандрор В. И. В
рующей радиаци
Кибяков А. В. С
системы. Казань
Кочнев О. С. Ма
стр. 536.
Кочнев О. С. Бюл
Лебедев К. В. и
торов. Казань, 1
Лебединский А
Лебединский А
радиол., 1959, 7,
Маслова А. Ф. Б
Маслова А. Ф. М
Тонких А. В. и Я
Васц Z. M., Alex

между
и содерж

лаборат
(авт.
ру

В современной
представления о с
что уже вскоре пос
гических эффектов
нервов и введением

нервов. Резкое снижение содержания адреналина и адреналино-подобных веществ в крови приводит к нарушению симпатинообразовательного процесса и изменению функционального состояния симпатической нервной системы. Избыток адреналина в крови, наряду с тонизированием симпатической системы, также может оказать неблагоприятное влияние на некоторые стороны ее деятельности.

Л и т е р а т у р а

- Волкова И. Н. О взаимоотношении между симпатической системой и надпочечниками. Дисс. канд. Казань, 1946.
Волкова И. Н. Труды Казанск. мед. ин-та, 1948, вып. 1, стр. 4.
Волкова И. Н. и Кибяков А. В. Физиол. ж., 1946, 1, 130.
Волкова И. Н., Лебедев К. В. и Тухватуллина Л. В. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1961, 9, 37.
Волкова И. Н. и Кочнев О. С. (В печати).
Кандрор В. И. В кн.: Реакции организма на действие малых доз ионизирующей радиации. М., 1962, стр. 68.
Кибяков А. В. О природе регуляторного влияния симпатической нервной системы. Казань, 1950.
Кочнев О. С. Материалы науч. конференции Казанск. мед. ин-та, 1960, 10, стр. 536.
Кочнев О. С. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1961, 10, 54.
Лебедев К. В. и Сенкевич С. В. В кн.: О физиологической роли медиаторов. Казань, 1959, стр. 82.
Лебединский А. В. Мед. радиол., 1957, 1, 35.
Лебединский А. В., Нахильницкая В. Н., Смирнова Н. П. Мед. радиол., 1959, 7, 3.
Маслова А. Ф. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1958, 9, 81.
Маслова А. Ф. Мед. радиол., 1959, 12, 36.
Тонких А. В. и Янковская Ц. Л. Мед. радиол., 1959, 11, 25.
Vaseq Z. M., Alexander P. Principes radiologie. Paris, 1955.

Изучение зависимости между симпатической активностью крови и содержанием адреналиноподобных веществ

Р. А. Соколинская

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции АН СССР
(зав. — член-корр. АН СССР Н. И. Гращенков,
руководитель работы проф. Г. Н. Кассиль)

В современной литературе существуют весьма различные представления о строении симпатического медиатора. Известно, что уже вскоре после демонстрации Эллиотом сходства физиологических эффектов, вызываемых раздражением симпатических нервов и введением адреналина (А), Леви (Loewi, 1921), было

показано отсутствие полного тождества этих эффектов. С тех пор большинство исследователей отвергает представление о том, что один адреналин способен выполнять все разнообразные функции симпатинов (Утевский, 1944, 1954, 1961; Cannon et al., 1933, и др.).

В последние годы все большее значение придается норадреналину (НА), причем ряд авторов (Euler, 1946; Gray, Young, 1957; Mirkin, Bonnycastle, 1954; Mann, West, 1950, и др.) приписывают именно ему медиаторную роль. Появление же небольших количеств А объясняется освобождением смеси НА и А из надпочечников (Outshoorn, Vogt, 1959).

Вопрос о строении симпатического медиатора рассматривался нами в условиях комплексного изучения реакций здоровых испытуемых и больных с разными формами нервной патологии. В крови, взятой из локтевой вены одной и той же руки у одних и тех же испытуемых, исследовалось содержание симпатинов биологическим методом и содержание адреналиноподобных веществ (АПВ) до и после холодовой, тепловой, адреналиновой и инсулиновой проб (Р. А. Соколинская и Э. Ш. Матлина). В этих условиях нам представлялось весьма интересным сопоставить оба ряда наблюдений. Такое сопоставление может быть плодотворным вследствие того, что сравнивались не статические, а динамические показатели, т. е. сдвиги в содержании симпатинов и АПВ в результате нагрузок, что позволило сделать вывод о наличии или отсутствии причинной взаимосвязи между изменениями этих показателей. Одновременное изучение симпатинов и АПВ было проведено у 52 здоровых испытуемых и 258 больных с поражениями диэнцефальной области. Симпатическая активность крови изучалась на изолированном по методу Я. А. Росина сердце лягушки. Через сердце пропускали два разведения плазмы: 1:15 и 1:1500. Количественный подсчет инотропного эффекта плазмы позволяет судить об увеличении или уменьшении симпатической активности каждого разведения плазмы после нагрузки.

Адреналиноподобные вещества изучались Э. Ш. Матлиной методом Шоу в модификации А. М. Утевского и М. А. Бутом (1947), которая, как известно, позволяет определять обратимо-восстановленную фракцию (АПВ) и дегидроадреналиноподобные вещества (ДАПВ). Коэффициент специфичности (КСп) со значением ≤ 1 с некоторой условностью указывает на отсутствие неокисленного А в крови. В этом случае в крови определяются так называемые «хромогены», в состав которых входит НА. При $\text{КСп} > 1$ в крови присутствует также и неокисленный А. Исходя из этого, мы сравниваем направленность сдвигов (увеличение или уменьшение) симпатической активности в разведениях 1:1500 и 1:15 с увеличением или уменьшением АПВ (раздельно при $\text{КСп} < 1$ и при $\text{КСп} > 1$), ДАПВ и суммы АПВ и ДАПВ

(так называемого
в каком проценте
ниже каждого из р...

Совпадение с
1:1500 и 1:
веществ у зд
цефальной с

Группы испытуемых

Здоровые

Больные с диэн
цефальным син
дромом

Как видно из т
налина» с разведе
составляет 33 и 4
44 и 56%. Таким о
плазмы при пато
гов в содержани
ветствие.

Это указывает
ляемых методом
ческой активности
симпатины предс
ДАПВ.

Процент совпа
содержащей неокис
нов также невелик
ленный А, который
чительном количест
не определяет симп
энцефальных боль
неокисленным А и
чаще, чем у здоров
носительно повыше
вании симпатинов
области.

Фракция АПВ с
обнаруживает наиб
Заказ № 91

(так называемого «суммарного адреналина»). В табл. 1 показано, в каком проценте случаев наблюдалось соответственное изменение каждого из разведений плазмы с каждой фракцией АПВ.

Таблица 1

Совпадение сдвигов симпатической активности в разведениях 1 : 1500 и 1 : 15 с различными фракциями адреналиноподобных веществ у здоровых испытуемых и больных с поражением диэнцефальной области (в % к общему количеству наблюдений)

Группы испытуемых	Различные плазмы	АПВ		ДАПВ	Суммарный адреналин
		КСп > 1	КСп < 1		
Здоровые	1 : 1500	26	56	37	33
	1 : 15	33	42	45	48
Больные с диэнцефальным синдромом	1 : 1500	36	44	36	44
	1 : 15	30	52	36	56

Как видно из таблицы, совпадение сдвигов «суммарного адреналина» с разведениями 1 : 1500 и 1 : 15 у здоровых испытуемых составляет 33 и 48% всех случаев, у диэнцефальных больных — 44 и 56%. Таким образом, для нормы и для низкой концентрации плазмы при патологии более характерно несоответствие сдвигов в содержании симпатинов и «суммарного А», чем соответствие.

Это указывает на то, что действие смеси всех фракций, выявляемых методом Шоу, не является определяющим для симпатической активности, и нельзя ограничиться утверждением, что симпатины представляют собой простое смешение А, АПВ и ДАПВ.

Процент совпадения сдвигов фракции АПВ с $КСп > 1$, т. е. содержащей неокисленный А с обоими разведениями симпатинов также невелик (в пределах 25—33%). По-видимому, неокисленный А, который, по данным Э. Ш. Матлиной, редко и в незначительном количестве обнаруживается у здоровых испытуемых, не определяет симпатической активности в норме. Однако у диэнцефальных больных соответственные изменения фракции с неокисленным А в разведения 1 : 1500 симпатинов происходят чаще, чем у здоровых испытуемых (в 36%). Это говорит об относительно повышенной роли неокисленного А при образовании симпатинов у больных с поражением диэнцефальной области.

Фракция АПВ с $КСп \leq 1$, содержащая только «хромогены», обнаруживает наибольшее число совпадений с изменениями

симпатической активности: 56 и 42% у здоровых испытуемых и 44 и 52% у больных. Зависимость между фракцией «хромогенов» и разведениями симпатинов 1:1500 у здоровых испытуемых и 1:15 у больных статистически достоверна.

Большое соответствие сдвигов хромогенов, содержащих НА и симпатинов 1:1500, объясняется тем, что в норме изменения этой фракции столь существенны, а содержание «хромогенов» в крови само по себе столь значительно, что даже в низкой концентрации (1:1500) их действие проявляется в форме симпатической активности. В разведении 1:15 влияние «хромогенов» несколько уменьшается — 42% совпадений. Это происходит за счет увеличения роли фракции АПВ с неокисленным А с 26 до 33%. По-видимому, небольшие количества неокисленного А, встречающиеся у здоровых испытуемых, способны оказывать свое влияние лишь в высокой концентрации симпатинов.

Напротив, у больных с поражениями диэнцефальной области число совпадений «хромогенов» с разведением 1:1500 ниже, чем с разведением 1:15. Это происходит, как уже указывалось, за счет повышенной роли неокисленного А для разведения 1:1500.

Представляет большой интерес тот факт, что влияние хромогенов и неокисленного адреналина имеет взаимно противоположный характер. Это означает, что в каждом случае симпатический инотропный эффект каждого разведения сыворотки представляет собой как бы равнодействующую двух противоположно направленных величин. В тех случаях, когда изменения инотропного эффекта в каком-либо разведении не совпадали с изменениями «хромогенов», это происходило за счет противоположно направленных изменений фракции неокисленного А. Это говорит о том, что как в здоровом, так и в больном организме реакция на применявшиеся нагрузки обеспечивается не столько изменением общего количества всех адренэргических веществ, сколько перераспределением соотношений между отдельными фракциями АПВ. Выражением этих компенсаторных сдвигов внутри «суммарного адреналина» является симпатическая активность крови, причем преобладающее значение для этой активности имеет либо неокисленный А, либо хромогены, содержащие НА, в зависимости от состояния организма.

Дегидроформы также входят в состав симпатинов и оказывают влияние на изменение их уровня, не уступающее по значительности влиянию неокисленного А. Однако это влияние гораздо менее выражено, чем зависимость неокисленных АПВ в целом (совпадение порядка 80%) и симпатинов. Таким образом, наши данные приводят к выводу, что симпатическая активность или симпатины не являются суммой всегда одних и тех же адренэргических веществ. Природа симпатинов, по-видимому, неодина-

кова у здоровых людей и у больных с нарушениями нейро-гуморальной регуляции.

Полученные данные согласуются, с одной стороны, с исследованиями, приписывающими большую роль в симпатической активности НА, чем А, с другой стороны, они созвучны положению, согласно которому симпатическая активность не является следствием сочетанного действия адренэргических веществ, но зависит от взаимодействия этих веществ с рецептивной субстанцией (Ahlquist, 1948; Huidobro et al., 1951; Zupančič, 1953).

Таким образом, симпатическая активность крови здоровых людей определяется «хромогенами», содержащими НА, а неокисленный А и дегидроформы играют подчиненную роль. У больных с поражениями диэнцефальной области симпатическая активность крови в большей степени, чем у здоровых людей, зависит от уровня неокисленного А, а роль НА значительно снижена.

Л и т е р а т у р а

- Утевский А. М. Усп. соврем. биол., 1944, 18, 2, 144.
Утевский А. М. В кн.: Биохимия нервной системы. М., Медгиз, 1954, стр. 247.
Утевский А. М. В кн.: V Междунар. биохим. конгресс. Реф. секц. сообщений, т. 1. М., 1961, стр. 568.
Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
Ahlquist R. P. Amer. Physiol., 1948, 153, 586.
Cannon N. B., Rosenblueth A. Amer. J. Physiol., 1933, 104, 557.
Euler U. S. Acta Physiol. scand., 1946, 12, 73.
Gray I., Joung J. G. Clin. Chem., 1957, 3, 4, 1, 289.
Huidobro F., Croxatto R., Manosabva. Acta physiol. latinoamer., 1951, 2, 187.
Loewi O. Rfl. Arch., 1921, 189, 239.
Mann M., West G. B. Brit. J. Pharmacol., 1950, 5, 2, 173.
Mirkin B. L., Bonnycastle D. Amer. J. Physiol., 1954, 178, 3, 529.
Outshoorn A., Vogt M. Brit. J. Pharmacol., 1959, 7, 319.
Zupančič A. Acta physiol. scand., 1953, 29, 63.

Зависимость функционального состояния системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников от содержания адреналина и адреналиноподобных веществ в организме

Канд. мед. наук *Г. Л. Шрейберг*

■ канд. биол. наук *Э. Ш. Матлина*

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции АН СССР
(зав. — член-корр. АН СССР проф. Н. И. Гращенков)

Роль центральной нервной системы (особенно гипоталамического отдела головного мозга) в регуляции гипофизарно-надпочечниковой системы в настоящее время уже не вызывает сомнений. Однако вопрос о механизмах регуляции этой функции недостаточно ясен. Известно, что в обычных условиях при повышении концентрации кортикостероидов в крови и их накоплении в ретикулярной формации мозгового ствола и заднем гипоталамусе функция этой системы тормозится (Porter, 1954; Endröczy et al., 1961; Davidson, Feldman, 1962, и др.), причем установлено, что эти влияния осуществляются по принципу обратной связи. Однако таким механизмом нельзя объяснить все особенности изменения функции коры надпочечников и регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, особенно при условиях, требующих быстрой реакции организма на изменения, наступающие во внешней и внутренней среде.

Уже давно было высказано предположение (Selye, 1936, 1950), что в развитии реакции «напряжения» (stress) в организме и активации при этом системы гипофиз — кора надпочечников ведущая роль принадлежит адреналину. В дальнейшем, наряду с полученными на животных косвенными данными, согласно которым стимуляция функции коры надпочечников при состоянии «напряжения» в организме происходит за счет образования эндогенного адреналина (Vogt, 1944, 1960; Long, Fry, 1947; Recant et al., 1950, и др.), было показано, что у здоровых людей и intactных животных подкожное и внутривенное введение адреналина в физиологических дозах не вызывает повышения содержания кортикостероидов в крови и их экскреции с мочой (Ely, Bray et al., 1954; Jeffries, Bochner, Dorfman, 1952; Nelson et al., 1952, и др.). Ни в одном из этих исследований не проводилось сопоставления содержания адреналина и адреналиноподобных веществ и кортикостероидов в крови и моче. Таким образом, вопрос о нейро-гуморальных механизмах регуляции функции системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников и значении изменения содержания эндогенных катехоламинов (адреналина и норадреналина) в организме в активации этой системы изучен недостаточно.

В наших предыдущих исследованиях с введением малых доз адреналина (Шрейберг, 1961, 1962) было установлено, что у здорового человека при нормальном состоянии регуляторных механизмов малые дозы экзогенного адреналина действительно вызывали не активацию, а торможение функции системы гипоталамус — кора надпочечников, которое, как мы показали, носило компенсаторный характер. У больных с поражениями гипоталамической области головного мозга, у которых компенсаторные возможности центральной нервной системы недостаточны и границы гомеостаза сужены, введение малых доз адреналина вызывало в большинстве случаев развитие клинической вегетативной симпатической реакции, которую мы расценивали как проявление состояния «напряжения» в организме, сопровождающееся активацией системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников и увеличением содержания кортикостероидов в крови и их экскреции с мочой. В связи с полученными в этих же исследованиях данными (Уголева, 1961) о накоплении в крови при развитии таких состояний эндогенного неокисленного адреналина (увеличение КСп), нами (Шрейберг, 1962) было высказано предположение, что вегетативно-обменные ядра гипоталамуса, участвующие в активации образования и выделения АКТГ в гипофизе, активируются эндогенным адреналином.

Это предположение подкреплялось нашими наблюдениями над больными с вегетативно-сосудистыми формами диэнцефального синдрома, у которых при развитии диэнцефальных кризов симпато-адреналового (но не ваго-инсулярного) характера было обнаружено значительное увеличение экскреции кортикостероидов с мочой в день криза (Шрейберг, 1963). Ранее было показано (Кассиль, Матлина, Соколинская, 1959; Матлина, 1963), что развитию таких кризов предшествует накопление адреналина и адреналиноподобных веществ в крови.

В настоящем сообщении приводятся данные сопоставления изменений содержания катехоламинов и кортикостероидов в крови и их экскреции с мочой при проведении инсулиновой пробы, разработанной в Лаборатории нейро-гуморальной регуляции (Кассиль, 1962, и др.), для выявления границ гомеостаза и компенсаторных возможностей организма. Показано, что у большинства здоровых людей в ответ на введение малых доз инсулина (0,15 ед. на 1 кг веса тела) не развивается выраженной клинической реакции, в то время как у больных с поражениями гипоталамической области в большинстве случаев введение малых доз инсулина ведет к развитию состояния «напряжения», проявлением которого является клиническая вегетативная реакция симпато-адреналового характера. В ряде случаев развивается выраженная реакция ваго-инсулярного типа или наблюдается фазовое развитие вегетативных реакций (со сменой симпатической реакции на реакцию ваго-инсулярного типа, и наоборот).

Исследования проведены на группе здоровых испытуемых (25 человек) и группе больных с поражениями гипоталамической области головного мозга (различные формы диэнцефального синдрома, 30 человек).

Изучались изменения коэффициента специфичности (по которому с известной долей вероятности можно судить о содержании неокисленного адреналина) и других фракций адреналиноподобных веществ (АПВ) в крови методом Шоу в модификации А. М. Утевского и М. Л. Бутом (1947), а также микрометодом в модификации Э. Ш. Матлиной (1962), и выделение адреналина и норадреналина с мочой флюориметрическим методом Эйлера и Лишайко в модификации Э. Ш. Матлиной (1961). Параллельно исследовалось содержание свободных 17-оксикортикостероидов (17-ОНКС) в плазме периферической крови методом Портер-Сильбера в модификации Н. А. Юдаева и Ю. А. Панкова (1958) и экскреция суммарных 17-ОНКС с мочой методом Редди в модификации Н. А. Гурского и Г. В. Ордынец (1959). Кровь из локтевой вены бралась до введения инсулина и через 10—60 мин. после его введения. Для определения АПВ микрометодом кровь бралась в динамике из пальца до и через 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин. после введения препарата. Во время исследований проводилось тщательное наблюдение за клиническим состоянием испытуемого, определялась в динамике сахарная кривая, кровяное давление, измерялся пульс, дыхание и отмечались клинические реакции на введение инсулина (озноб, тошнота и т. п.). Экскреция катехоламинов и кортикостероидов исследовалась в суточной пробе мочи в течение двух дней до введения, в день введения инсулина и в течение двух последующих дней.

При обследовании здоровых людей установлено, что содержание адреналиноподобных веществ и уровень 17-ОНКС в крови изменяются во всех случаях в одном и том же направлении. Во всех тех случаях, когда в ответ на введение инсулина наступала активация функции коры надпочечников (у пяти испытуемых), о чем свидетельствовало повышение содержания 17-ОНКС в крови, наблюдалась симпатическая клиническая реакция и обнаруживалось повышение содержания адреналиноподобных веществ в крови, причем у трех испытуемых значительно увеличилось КСп, а у двух — содержание суммарного адреналина в крови (за счет АПВ). У 16 испытуемых, при отсутствии клинической вегетативной реакции или при развитии частичной вагальной реакции, уровень 17-ОНКС в крови понизился, причем в этих случаях у десяти изменения наступили при уменьшении КСп (содержания неокисленного адреналина) у пяти — АПВ, у одного — ДАПВ.

В качестве примера приводим данные обследования испытуемого Л. (рис. 1).

У здоровых
содержании
17-ОНКС в к
у больных
как и у здо

Рис.
и кли
1 — а
крови
миним
ды, м

веществ и 1
тельно. В о
группы (18 ч
симпатическ
функции кор
увеличение
неокисленно
ных повыше
повышении с
держаний не
жение функ
уменьшилось

У половины здоровых испытуемых выявлено, что сдвиги в содержании АПВ предшествовали изменению содержания 17-ОНКС в крови.

У больных с поражениями гипоталамической области, так же как и у здоровых испытуемых, содержание адренолиноподобных

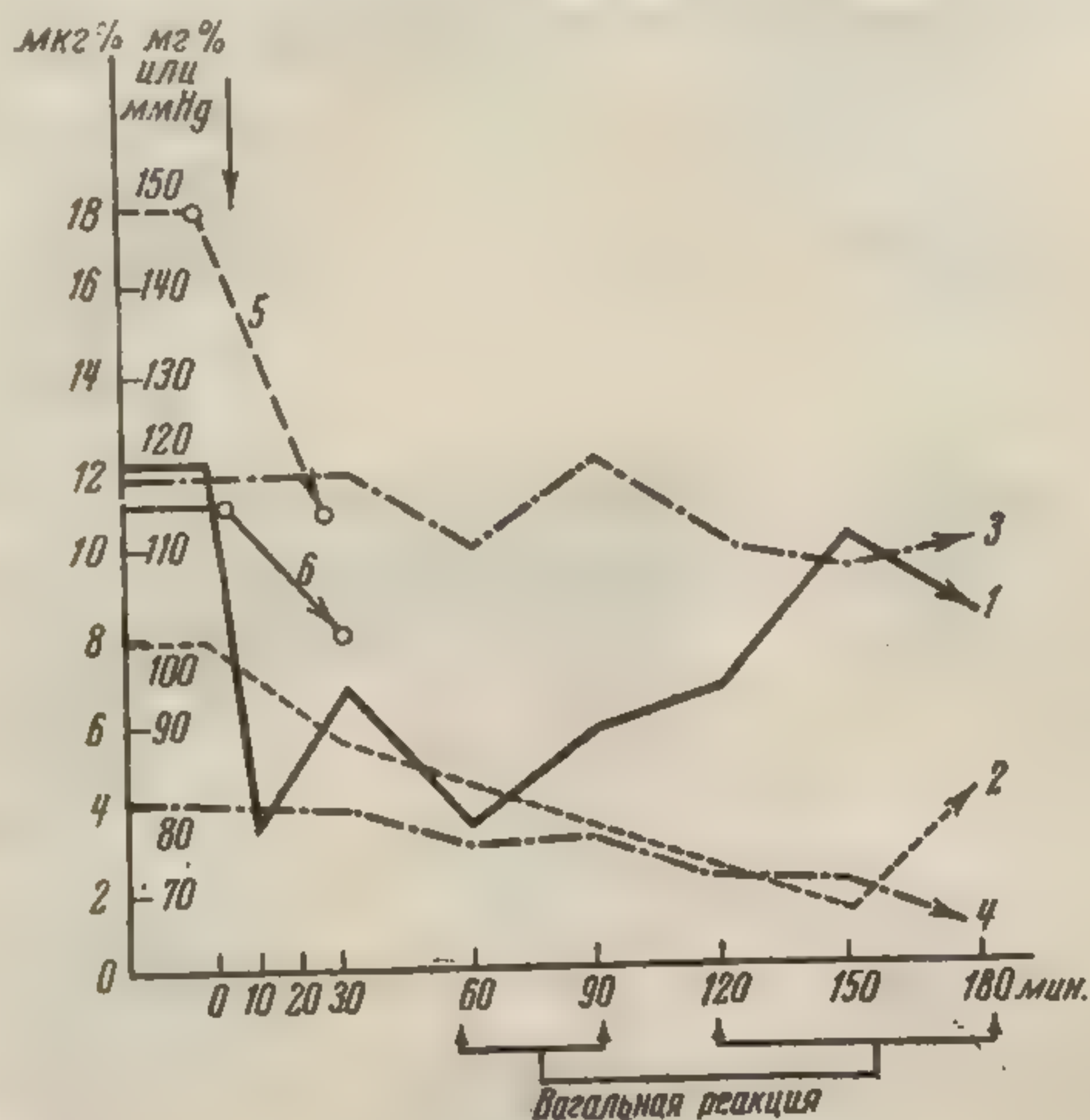


Рис. 1. Содержание биологически активных веществ в крови и клиническая реакция на введение инсулина у испытуемого Л.
1 — адренолиноподобные вещества (микрометодом), мкг%; 2 — сахар крови, мг%; 3 — максимальное кровяное давление, мм Hg; 4 — минимальное кровяное давление, мм Hg; 5 — 17-оксикортикостерониды, мкг%; 6 — суммарный адреналин, мкг%. Стрелкой обозначено введение инсулина (0,15 ед/кг)

веществ и 17-ОНКС в крови изменялось во всех случаях параллельно. В отличие от здоровых, у большинства больных этой группы (18 человек) в ответ на введение инсулина развивалась симпатическая клиническая реакция и наступала активация функции коры надпочечников, причем у 15 из них наблюдалось увеличение КСп, свидетельствующее о повышении содержания неокисленного адреналина в крови (рис. 2А); лишь у трех больных повышение содержания 17-ОНКС в крови наступило при повышении суммарного адреналина за счет фракции АПВ, содержащей норадреналин. У восьми больных наблюдалось понижение функции коры надпочечников (содержание 17-ОНКС уменьшилось), сопровождающееся обычно уменьшением КСп

(рис. 2Б); лишь у двух больных наблюдалось в этих случаях уменьшение содержания суммарного адреналина за счет фракции АПВ. У четырех больных не наступило изменения функции коры надпочечников. У них не наблюдалось также изменений содержания адреналиноподобных веществ в крови.

Изменения содержания адреналиноподобных веществ и кортикостероидов в крови обычно не были связаны с небольшой ги-

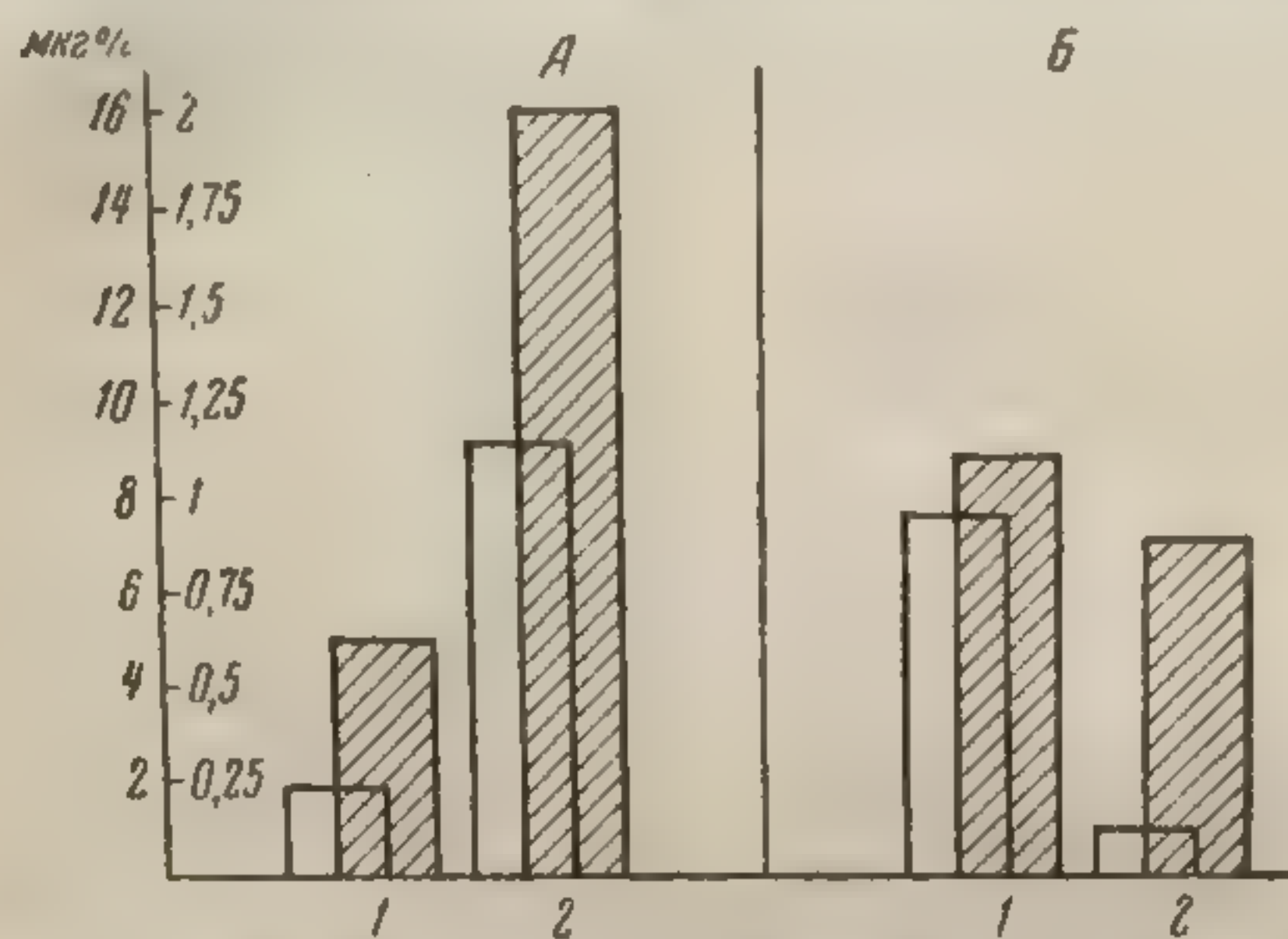


Рис. 2. Изменение коэффициента специфичности и содержания 17-оксикортикостероидов в крови при инсулиновой пробе у больных с поражением гипоталамуса

А — больная Т-ва; Б — больная Г-ва. 1 — до введения инсулина; 2 — через 30 мин. после введения. Белые столбики — содержание 17-оксикортикостероидов (в $\text{мкг}\%$); заштрихованные — коэффициент специфичности

и 17-ОНКС с мочой (таблица 1) было обнаружено, что у большинства здоровых испытуемых (17 человек) и больных с поражением гипоталамической области (27 человек) изменения в выделении 17-ОНКС соответствовали изменениям экскреции адреналина (но не норадреналина) и активация функции коры надпочечников наблюдалась при увеличении содержания адреналина в организме.

В отдельных случаях у больных, у которых в ответ на введение инсулина развивалась вначале симпатическая клиническая реакция и наблюдалось увеличение содержания адреналиноподобных веществ и 17-ОНКС в крови, а затем наступала длительная поздняя клиническая реакция ваго-инсулярного типа, суточная экскреция адреналина и 17-ОНКС была значительно ниже исходных величин (рис. 3).

Таким образом, можно прийти к заключению, что изменение содержания адреналиноподобных веществ в организме играет существенную роль в изменении функционального состояния системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников: активация

погликемией, развивающейся в ответ на введение применявшихся нами малых доз инсулина. Одинаковое понижение уровня сахара в крови наблюдалось как в случаях с повышением содержания адреналиноподобных веществ и 17-ОНКС в крови, так и у испытуемых, у которых введение инсулина вызывало понижение их содержания (рис. 1 и рис. 3А).

При сопоставлении данных об экскреции адреналина,

Рис. 3. Содержание адреналина и 17-ОНКС в моче и крови

А — содержание адреналина в моче; Б — содержание 17-ОНКС в моче; В — содержание адреналина в крови; Г — содержание 17-ОНКС в крови

Изменения функции коры надпочечников при введении инсулина с мочой. Можно думать, что роль играют и другие факторы.

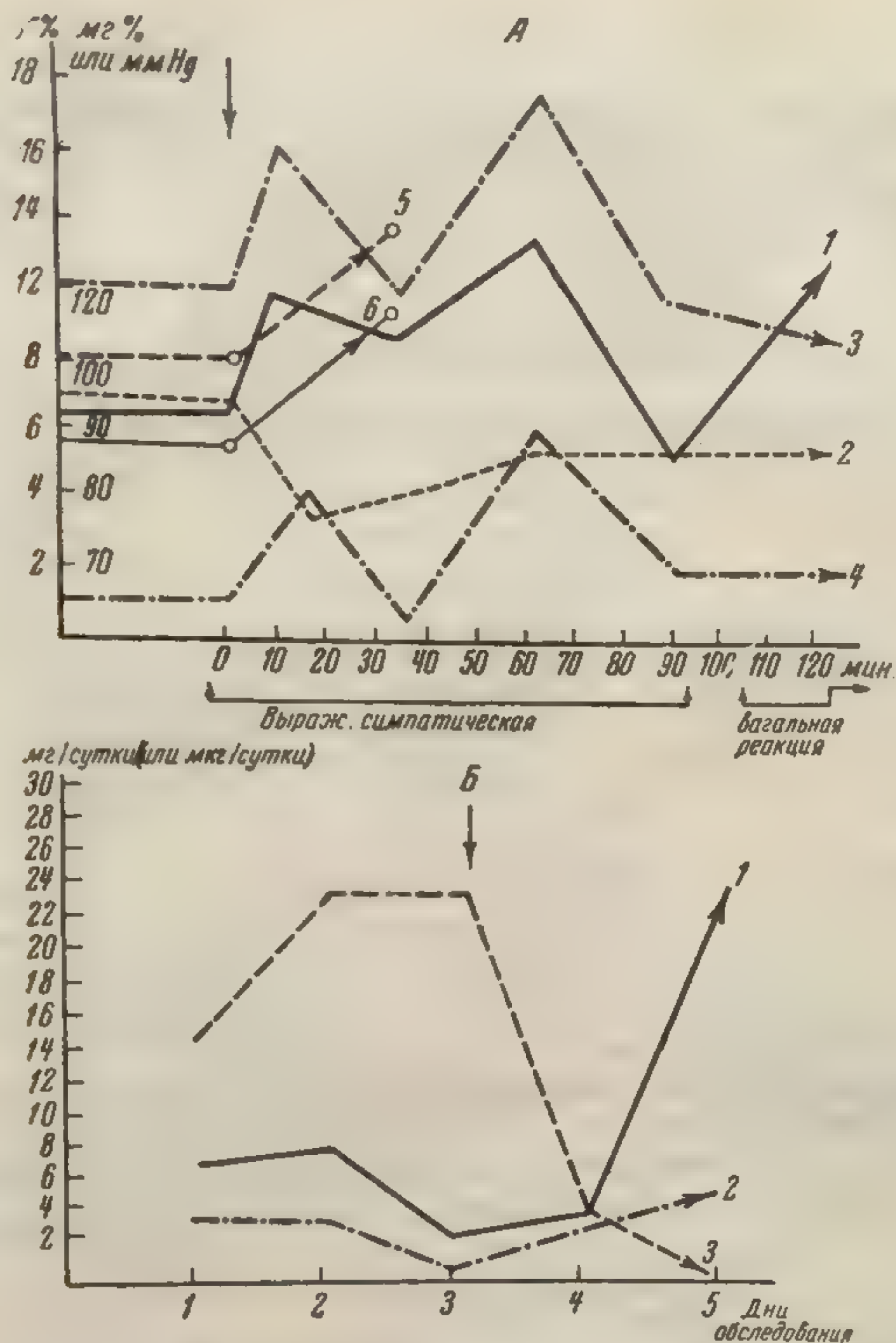


Рис. 3. Содержание биологически активных веществ в крови, их экскреция с мочой и клиническая реакция на введение инсулина у больной М. с поражением гипоталамуса

А — содержание биологически активных веществ в крови. Обозначения те же что и на рис. 1. Б — экскреция биологически активных веществ с мочой: 1 — 17-оксикортикостероиды (мг/сутки), 2 — адреналин (мкг/сутки), 3 — норадреналин (мкг/сутки). Стрелкой \downarrow обозначено введение инсулина ($0,15 \text{ ед/кг}$)

ция функции этой системы наступала тогда, когда наблюдалось повышение содержания неокисленного адреналина или адреналиноподобных веществ в крови и повышение экскреции адреналина с мочой, и, наоборот, снижение содержания адреналина сопровождалось понижением функции коры надпочечников. Можно думать, что у здоровых людей в активации системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников определенную роль играют изменения содержания адреналиноподобных ве-

Таблица 1

Соотношение изменения содержания адреналина и 17-оксикортикостероидов в суточной моче при инсулиновой пробе

Группа испытуемых	Всего обследованных	17-ОНКС		Адреналин		
		эффект	число испытуемых	увеличился	уменьшился	без изменений
Здоровые	17	Увеличение	10	8	1	1
		Уменьшение	5	0	2	3
		Без изменений	2	0	0	2
Больные с поражением гипоталамической области	27	Увеличение	16	14	1	1
		Уменьшение	9	1	7	1
		Без изменений	2	0	1	1

ществ в организме (как фракции неокисленного адреналина, так, возможно, и фракции АПВ, содержащей норадреналин), а у больных с поражением гипоталамической области активация этой системы осуществляется, очевидно, преимущественно за счет неокисленного адреналина.

На основании сопоставления полученных нами в настоящей работе и предыдущих исследованиях данных об изменениях функции коры надпочечников при изменении содержания эндогенного адреналина в организме, с данными об избирательной проницаемости адреналина через гемато-энцефалический барьер в определенные области ретикулярной формации и заднего гипоталамуса (Weil-Malherbe, 1960 и др.) и полученными нами, данными об активации функции системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников при введении через стереотаксически живленные микроканюли малых доз адреналина в образования ретикулярной формации и заднего гипоталамуса (Шрейберг, 1963а; Endröczy, Schreiber, Lissak, 1963), можно полагать, что изменение содержания адреналина в крови (наряду с другими возможными механизмами регуляции) участвует в активации системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников.

Литература

- Гурский Ю. Н., Ордынец Г. В. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 1959, 5, 6, 30.
 Кассиль Г. Н. В кн.: II Всесоюзная конференция эндокринологов. Тез. докладов. М., Медгиз, 1962, стр. 201.
 Кассиль Г. Н., Матлина Э. Ш., Соколинская Р. А. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1959, 48, 12, 31.

- Матлина Э. Ш. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1961, 7, 3, 55.
 Матлина Э. Ш. Лабор. дело, 1962, 5, 26.
 Матлина Э. Ш. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 342.
 Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
 Уголева С. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 6, 103.
 Шрейберг Г. Л. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1962, 8, 3, 24.
 Шрейберг Г. Л. В кн.: II Всесоюзная конференция эндокринологов. М., Медгиз, 1962, стр. 427.
 Шрейберг Г. Л. В кн.: Вопросы нейроэндокринной патологии. Горький, 1963а, стр. 118.
 Шрейберг Г. Л. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 449.
 Юдаев Н. А., Панков Ю. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, 4, 2, 35.
 Ely R. S., Bray P. F., Raile R. B., Kelley V. C. J. Clin. Invest., 1954, 33, 12, 1587.
 Endrőczy E., Lissak K., Tekeres T. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1961, 18, 4, 291.
 Endrőczy E., Schreiber G., Lissak K. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1963, 24, 211.
 Davidson J. M., Feldman S. Science, 1962, 137, 3524.
 Jeffries W. M., Bochner A. K., Doriman R. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1952, 12, 924.
 Long C. N. H., Fry E. Proc. Soc. exptl. Biol. (N. J.), 1945, 59.
 Nelson D. H., Sandberg A. A., Palmer J. G. et al. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1952, 12, 936.
 Porter R. W. Rec. Progr. Horm. Res., 1954, 101.
 Recant L., Hume D. M., Forsham P. H., Thorn G. W. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1950, 10, 2, 187.
 Selye H. Nature, 1936, 138, 3479, 4 July.
 Selye H. The physiology and pathology of exposure to stress. Montreal, 1950.
 Weil-Malherbe H. Ciba Found. Simp. on adrenergic mechanisms. London, 1960, p. 421.
 Vogt M. J. Physiol. (Lond.), 1944, 103.
 Vogt M. Biochemical Soc. Simpos., 1959. Cambridge, 1960, 18, p. 85.

Роль симпатических влияний в генезе стрессорных реакций организма на действие ионизирующей радиации

Канд. мед. наук **В. И. Кандрор**

Отдел патофизиологии (зав. — проф. Л. М. Гольбер)
 Всесоюзного научно-исследовательского института экспериментальной
 эндокринологии (дир. — проф. Е. А. Васюкова)

Исследованиями А. В. Лебединского и сотрудников (1959) убедительно показано, что ионизирующая радиация выступает в роли общего раздражителя биологической системы, т. е. такого раздражителя, для которого в организме нет специализированного рецептора.

Это обстоятельство дает все основания полагать, что особо важная роль в формировании ответной реакции на действие ионизирующих излучений должна принадлежать тем системам организма, которые в процессе эволюции оформились именно для реакций на общее раздражение, или, по терминологии Селье (Selye, 1952), на «повреждение как таковое».

Хорошо известно, что к такого рода системам относится прежде всего функциональная ось передняя доля гипофиза — корковый слой надпочечников. В гораздо меньшей степени такие представления распространяют на симпато-адреналовую систему. Однако в настоящее время, как показано в работах А. В. Тонких (1959), уже нельзя считать, что эта система реагирует специфически только на эмоциональные стимулы. Известные сейчас воздействия и патологические состояния, которые сопровождаются стандартной реакцией — активизацией симпато-адреналовой системы — по своей многочисленности и разнообразию почти не уступают стрессорам, т. е. воздействиям, активирующим гипофизарно-адреналокортикальную ось. Другими словами, можно думать, что возбуждение симпато-адреналовой системы есть такое же обычное следствие стрессорных обстоятельств, как и выброс АКГ и кортикоидов.

В отношении действия ионизирующей радиации это было показано нами еще в 1951 г., а позднее и рядом других авторов (Кулинский, 1959; Маслова, 1958; Граевская и Щедрина, 1962).

Вопрос, однако, заключается в следующем: если при одних и тех же обстоятельствах параллельно регистрируются два явления, направленные к одной и той же цели (в частности, к повышению адаптивных возможностей организма), то не находятся ли эти явления в генетической связи?

В теоретической эндокринологии усиленно дебатруется вопрос о природе «первого медиатора гормональной защиты», т. е. о природе фактора, стимулирующего гипофиз к выработке кортикотропина посредством активации ретикулярно-гипоталамического комплекса.

На основании опытов с демедулляцией надпочечников Селье отрицал роль катехоламинов в этом процессе. Однако такие опыты нельзя считать строгим доказательством, поскольку в организме существуют многочисленные экстраадреналовые источники симпатических влияний. Кроме того, учитывая принцип «множественного обеспечения каждой функции», можно думать, что в условиях искусственного выключения основного физиологического механизма стимуляции передней доли гипофиза включаются дублирующие механизмы. Таким образом, вопрос о роли повышения тонуса симпатикуса в передаче информации о стрессе гипоталамо-гипофизарному комплексу еще далек от своего разрешения.

Мы пытались
ставления сроков
слоях надпочечника
Опыты производ
ных). Суммарное
лориметрическим
цифичности опреде
же животных. у ко
тели функции его
ней аскорбиновой
глюкокортикоидной
ных производилось
радиоактивного изс
ствах (от 500 до 5

Оказалось, что в
адреналовой систем
инкреции катехола
состояния гипофиза
анализ достоверно
введении животны
2 мккюри на 1 г ве
надпочечнике наст
него облучения (4
роле). В этот моме
уловить никаких
позднее, спустя 5
жению концентра
($346 \pm 15,1$ мг% п
веса желез (224,1
и инволюции тим
железы $2,75 \pm 0,1$
свидетельствуют о
чечников.

Первоочередное
ников, о чем можно
линоподобных веще
ликах (Кандрор, 19
подопытных живот
0,2 мккюри изотопа
Помимо сопостав
системах, ответ на
помощью определе
каждой из этих сис
прогрессивно убыва
изотопа. Нам удал
на, при котором еще

Мы пытались решить этот вопрос путем выяснения и сопоставления сроков возникновения сдвигов в мозговом и корковом слоях надпочечника при облучении организма.

Опыты производились на крысах-самцах (свыше 500 животных). Суммарное количество катехоламинов (адсорбционно-колориметрическим методом) с высчислением коэффициента специфичности определялось в ткани одного из надпочечников тех же животных, у которых в ткани другого определялись показатели функции его коркового слоя (вес железы, концентрация в ней аскорбиновой кислоты и липоидов и ряд других показателей глюкокортикоидной функции надпочечников). Облучение животных производилось с помощью инкорпорирования соединений радиоактивного изотопа натрия (Na^{24}) в весьма малых количествах (от 500 до 5 мккюри на крысу весом 250 г).

Оказалось, что в таких условиях сдвиги в состоянии симпатoadреналовой системы, выражающиеся в увеличении синтеза и инкреции катехоламинов, постоянно предшествуют изменениям состояния гипоталамико-адренокортикальной оси. Статистический анализ достоверности наблюдавшихся сдвигов показал, что при введении животным радиоактивного изотопа в количестве 2 мккюри на 1 г веса увеличение концентрации катехоламинов в надпочечнике наступает уже через 1 час после начала внутреннего облучения ($473 \pm 30,3$ мкг/г против $371 \pm 23,7$ мкг/г в контроле). В этот момент в корковом слое железы еще не удается уловить никаких изменений. Последние возникают несколько позднее, спустя 5 часов после введения изотопа, и, судя по снижению концентрации в надпочечниках аскорбиновой кислоты ($346 \pm 15,1$ мг% против $412 \pm 3,28$ мг%) и жира, увеличению веса желез ($224,1 \pm 10,6$ мкг/г против $155 \pm 7,8$ мкг/г в контроле) и инволюции тимико-лимфатического аппарата (вес вилочковой железы $2,75 \pm 0,11$ мг/г против $3,17 \pm 0,13$ мг/г в контроле), свидетельствуют об активизации деятельности коры надпочечников.

Первоочередное усиление функции мозгового слоя надпочечников, о чем можно судить и по повышению содержания адреналиноподобных веществ в крови в аналогичных опытах на кроликах (Кандрор, 1960), сохраняется и при введении в организм подопытных животных меньшего количества излучателя: 0,2 мккюри изотопа натрия на 1 г веса тела (рис. 1).

Помимо сопоставления сроков возникновения сдвигов в обеих системах, ответ на поставленный вопрос мог быть получен и с помощью определения пороговых количеств раздражителя для каждой из этих систем. С этой целью мы вводили животным прогрессивно убывающие количества того же радиоактивного изотопа.

Нам удалось показать, что наименьшим количеством изотопа, при котором еще реагируют обе системы, является 50 мккюри

на крысу весом 250 г. Продолжая снижать активность вводимого подопытным животным изотопа, мы, наконец, нашли такое его количество, которое, статистически достоверно увеличивая синтез катехоламинов в надпочечнике, существенно не меняло функцию его коркового слоя. Это количество в наших опытах

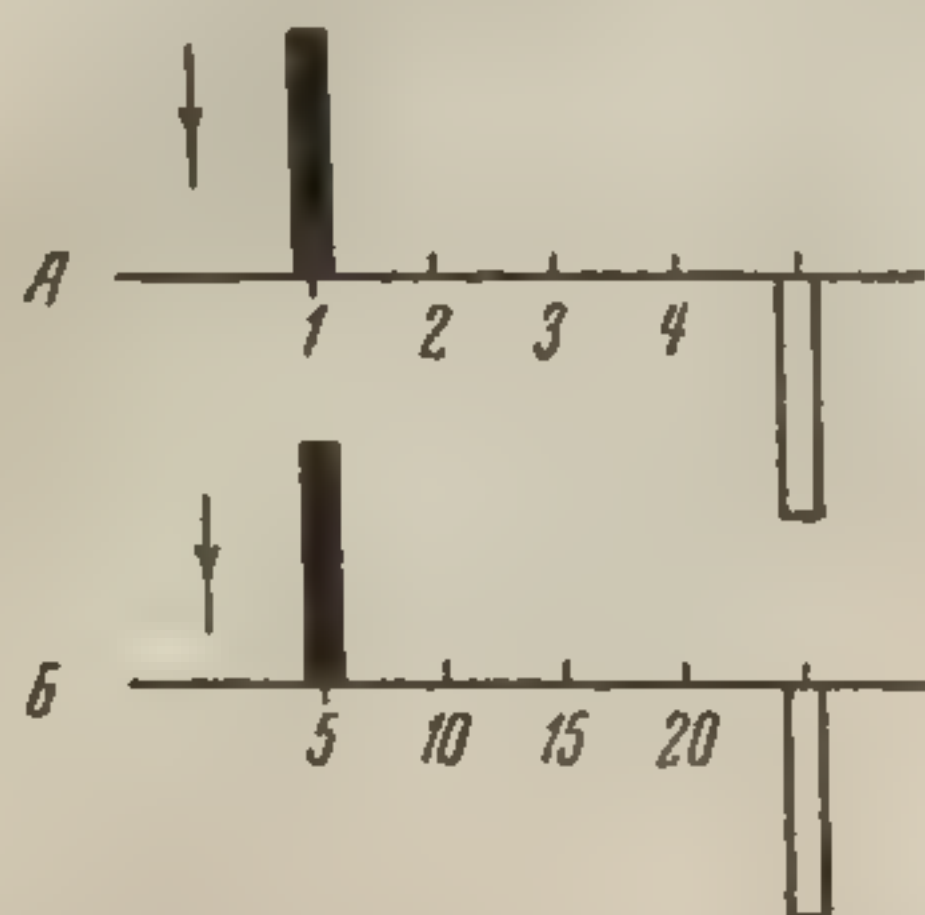


Рис. 1. Сроки возникновения сдвигов в мозговом и корковом слоях надпочечника при различных дозах внутреннего облучения

А — доза 2 мккюри/г; Б — 0,2 мккюри/г. Абсцисса — время в часах; ордината — отклонение показателя от контроля, принятого за 100. Стрелкой указан момент введения изотопа. Черные столбики — адреналин; белые — аскорбиновая кислота

составило 0,02 мккюри на 1 г веса тела животного (рис. 2). При введении такой активности изотопа увеличение катехоламинов в надпочечнике, хоть и несколько позднее (1—2-е сутки после начала внутреннего облучения), но все-таки происходило в статистически значимой степени (473 ± 41 мкг/г против 371 ± 24 мкг/г в контроле).

Таким образом, как из сопоставления сроков появления сдвигов в мозговом и корковом слоях надпочечников, так и из определения пороговых количеств раздражителя для каждого из них, можно заключить, что симпат-адреналовая система более чутко реагирует на лучевой стресс, чем гипофизарно-адренокортикальная.

Это делает предположение о медиаторной роли катехоламинов в стрессорных реакциях организма, по крайней мере на лучевое воздействие, вполне правомерным.

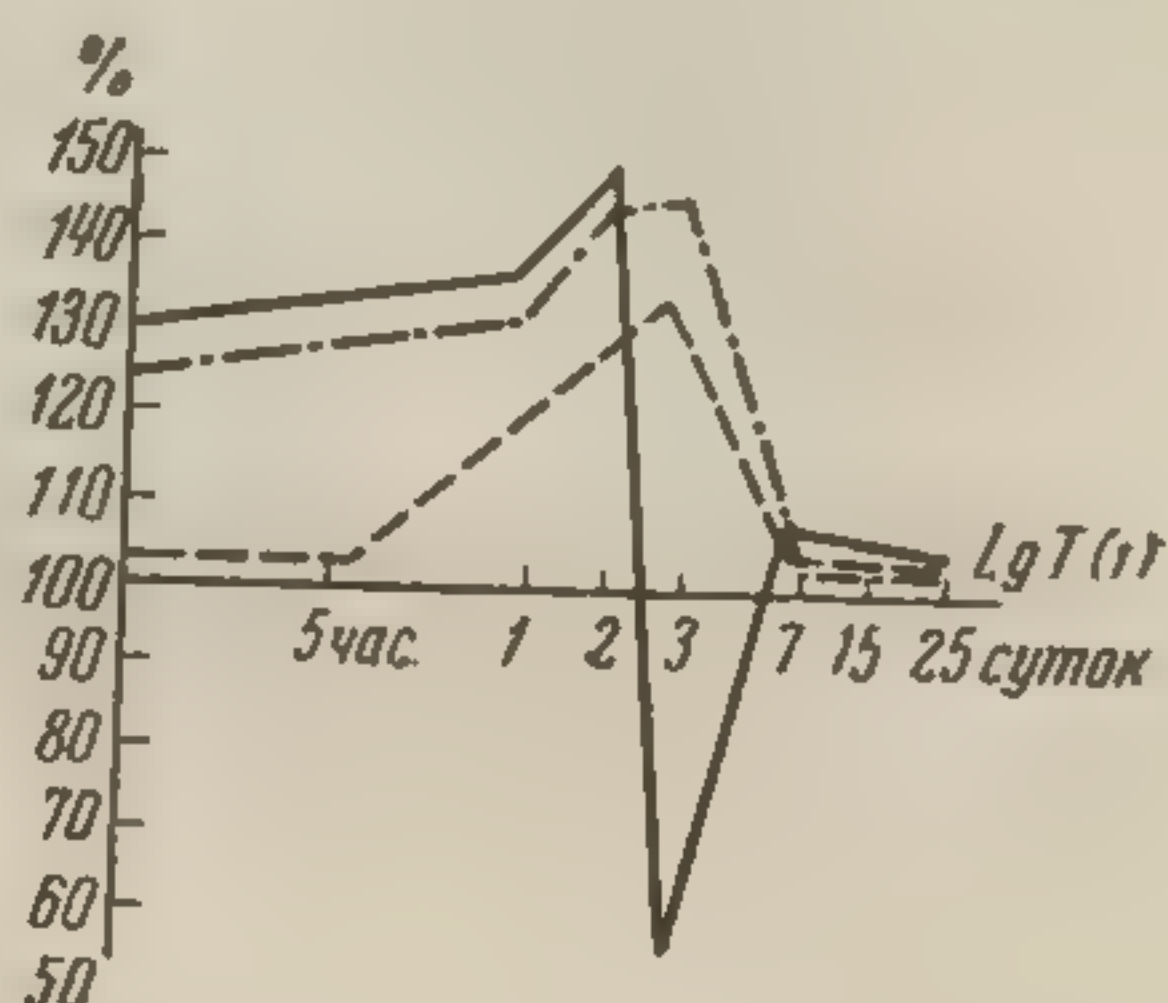


Рис. 2. Динамика концентрации адреналина в надпочечнике при различных дозах внутреннего облучения

Абсцисса — сроки исследования в логарифмическом масштабе; ордината — % отклонения от контроля, принятого за 100. Сплошная линия — доза 2 мккюри/г; прерывистая с точками — доза 0,2 мккюри/г; прерывистая — доза 0,02 мккюри/г

Л и т е р а т у р а

- Граевская Б. М., Щедрина Р. Н. Радиобиология, 1962, 2, № 1, 54.
Кандрор В. И. Физиол. ж., 1960, 46, № 6, 744.
Кулинский В. И. В кн.: Сб. дисс. работ сотр. Укр. ин-та усоверш. врачей. Харьков, 1959, стр. 140.
Лебединский А. В. В кн.: Труды 2-й междунар. конфер. по мирн. использ. атомной энергии. Радиобиология и радиационная медицина. М., 1959, стр. 7.
Маслова А. Ф. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1958, 45, № 9, 81.
Тонких А. В. В кн.: Труды 2-й междунар. конфер. по мирн. использ. атомной энергии. Радиобиология и радиационная медицина. М., 1959, стр. 95.
Selye H. The Story of the Adaptation Syndrome. Montreal, Canada, 1952.

Характер и взаимодействие между эффектами от катехоламинов

и гормонов гипофизарно-адренокортикальной системы на электрическую активность и возбудимость некоторых структур головного мозга кроликов

Канд. мед. наук **Х. М. Марков**

Институт терапии АМН СССР (дир. — действ. член АМН СССР проф. А. Л. Мясников;

Активирующее действие адреналина на электрическую активность головного мозга давно описано в клинике (Grinker, Serota, 1941; Gibbs, Maltby, 1943), однако интерес к центральным эффектам катехоламинов в последние годы значительно возрос в связи с биохимическими исследованиями М. Фохт (Vogt, 1954), Карлсона (Carlson, 1959), Утевского и сотрудников (1960) и др. Эти исследования показали высокое содержание катехоламинов в ретикулярной формации ствола и особенно в заднем гипоталамусе. Электроэнцефалографические исследования Бонвалле и соавт. (Bonvallet, Dell, Hiebel, 1954), Ротбаллера (Rothballer, 1956, 1959), П. К. Анохина (1957) и других выявили стимулирующее действие этих гормонов на ростральные отделы ретикулярной формации, которые, вероятно, опосредуют их активирующее влияние на кору больших полушарий. Гольдштейн и Мюнокс (Goldstein, Munox, 1961) показали наличие специфических адренореактивных структур в ретикулярной формации ствола мозга.

Однако некоторые авторы оспаривают возбуждающее действие катехоламинов на центральную нервную систему (Minz, Ré-

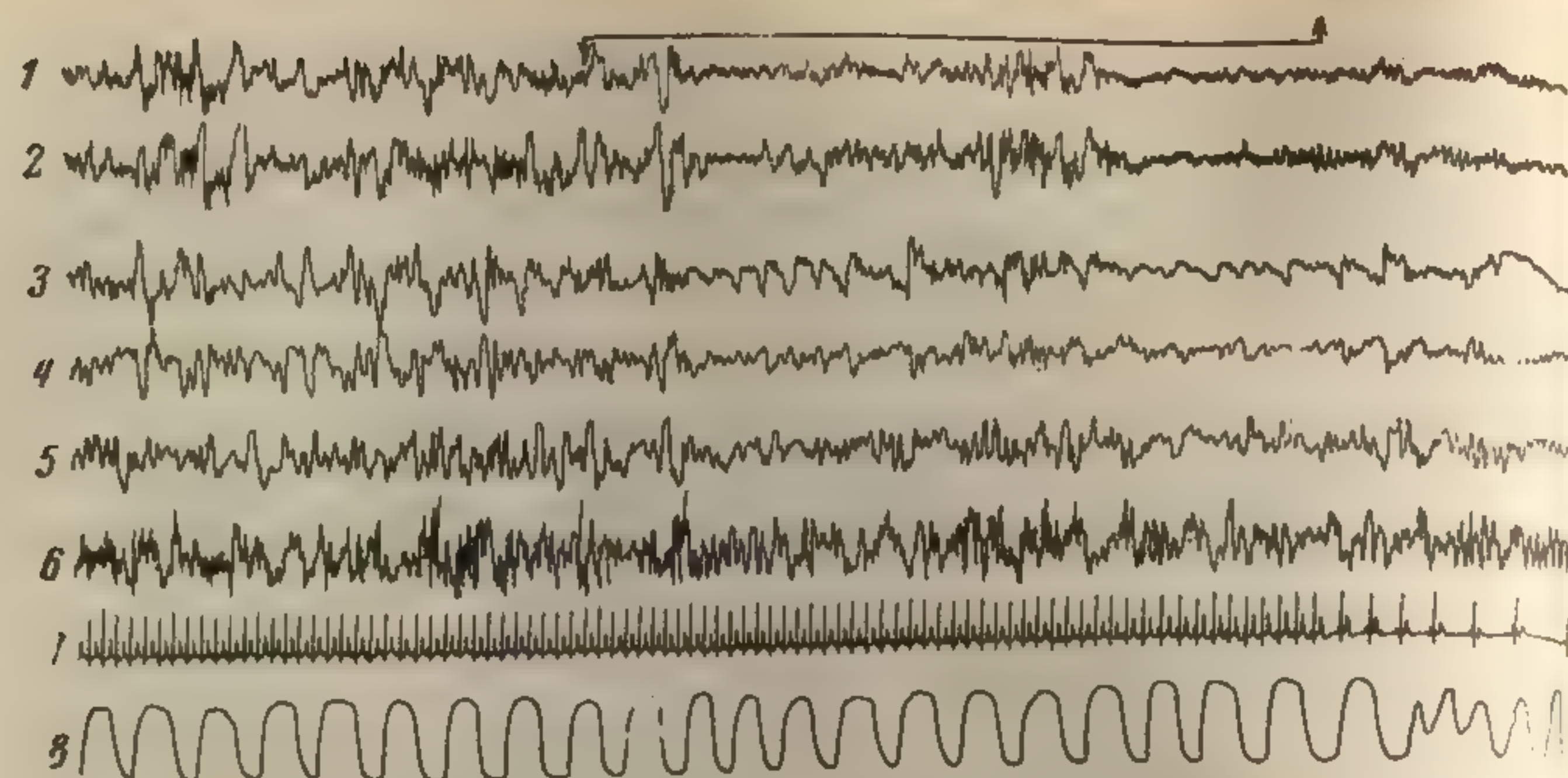


Рис. 1. Изменение биоэлектрической активности мозга кролика под влиянием адреналина (0,5 мл/кг $2 \cdot 10^{-5}$). 1 — сенсомоторная область коры головного мозга справа; 2 — то же, слева; 3 — затылочная область справа; 4 — то же, слева; 5 — гиппокамп; 6 — гиппокамп; 7 — ЭКГ; 8 — дыхание. Период введения

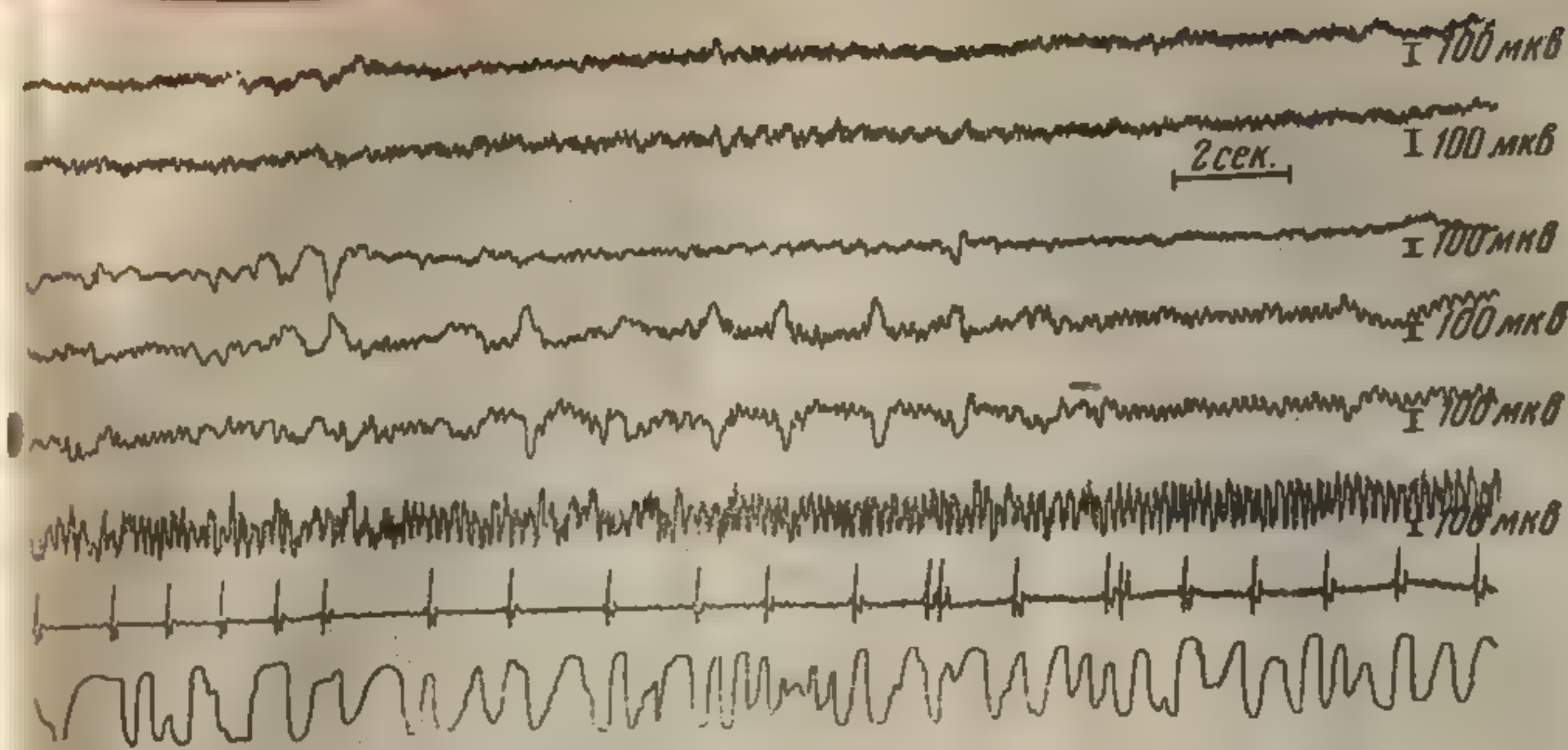
mond, 1953; Marrazzi, King, 1950; Тонких, 1960; Гусева, 1961, и др.).

Исследования ЭЭГ эффектов от гормонов гипофизарно-адреноталкальной системы проводились главным образом в клинике, и то время как имеются лишь единичные экспериментальные работы по этому вопросу, причем полученные результаты весьма противоречивы.

В литературе мы не нашли сведений о взаимодействии между ЭЭГ эффектами от катехоламинов и кортикостероидов.

Излагаемые ниже результаты получены более чем в ста опытах на кроликах с хронически вживленными электродами в различных областях коры головного мозга и подкорки. Использовались координаты из атласа Сойера, Эверета и Грина (Sawyer, Everet, Green, 1954) с поправками для кроликов шиншилла по Р. М. Мещерскому и И. Л. Чернышевской (1959) и последующим гистологическим контролем. Отведение биполярное с межэлектродным расстоянием в 1—1,5 мм для подкорковых и 3—4 мм для корковых областей. Регистрация биопотенциалов осуществлялась электроэнцефалографом «Альвар», электрические раздражения — электронным стимулятором «Нейровар».

Адреналин и норадреналин вводились внутривенно по 0,5 мл/кг раствора 1 : 50 тыс., АКГГ — внутривенно в дозах 1,5—10 ед/кг, а также внутримышечно по 3 ед/кг в виде АКГГ-цинка фосфата, обладающего более пролонгированным действием. Кортизон-ацетат вводился внутримышечно по 5, 10, 30 и 40 мг/кг. Дезоксикортикостерон-ацетат (ДОК) — также внутри-



под влиянием адреналина (0,5 мл/кг $2 \cdot 10^{-5}$). 1 — сенсомоторная область коры головного мозга справа; 2 — то же, слева; 3 — затылочная область справа; 4 — то же, слева; 5 — гиппокамп; 6 — гиппокамп; 7 — ЭКГ; 8 — дыхание. Период введения адреналина обозначен черной линией сверху

мышечно по 10 и 20 мг/кг. Кроме указанных однократных доз, было исследовано действие многократного введения: кортизона по 3 мг/кг в течение семи дней, ДОК — по 15 мг/кг в течение пяти дней.

Результаты опытов

Через 8—10 сек. после внутривенного введения адреналина медленный высокоамплитудный нерегулярный, с периодическими вспышками «веретен», ритм «покоя» во фронтальных отделах коры обрывался быстрыми (до 40 и более гц) низкоамплитудными колебаниями (десинхронизацией). Одновременно в затылочной области коры, гиппокампе, ретикулярной формации ствола и неспецифической таламической системе возникал синхронизированный ритм 4—7 сек., наиболее четкий и с наибольшей амплитудой в гиппокампе (рис. 1). Норадреналин вызывал аналогичные изменения ЭЭГ (рис. 2).

Десинхронизация удерживалась, как правило, дольше, чем ритм 4—7 сек., постепенно становясь все менее выраженной. В некоторых случаях вслед за указанными ритмами возникали резко замедленные колебания высокого вольтажа (тета и дельта волны) — вторая фаза действия адреналина, и лишь после этого восстанавливался исходный ритм.

Одновременно с возникновением десинхронизации в ответ на введение адреналина возникала брадикардия и аритмия, в том числе экстрасистолия, понижение ST-сегмента ниже

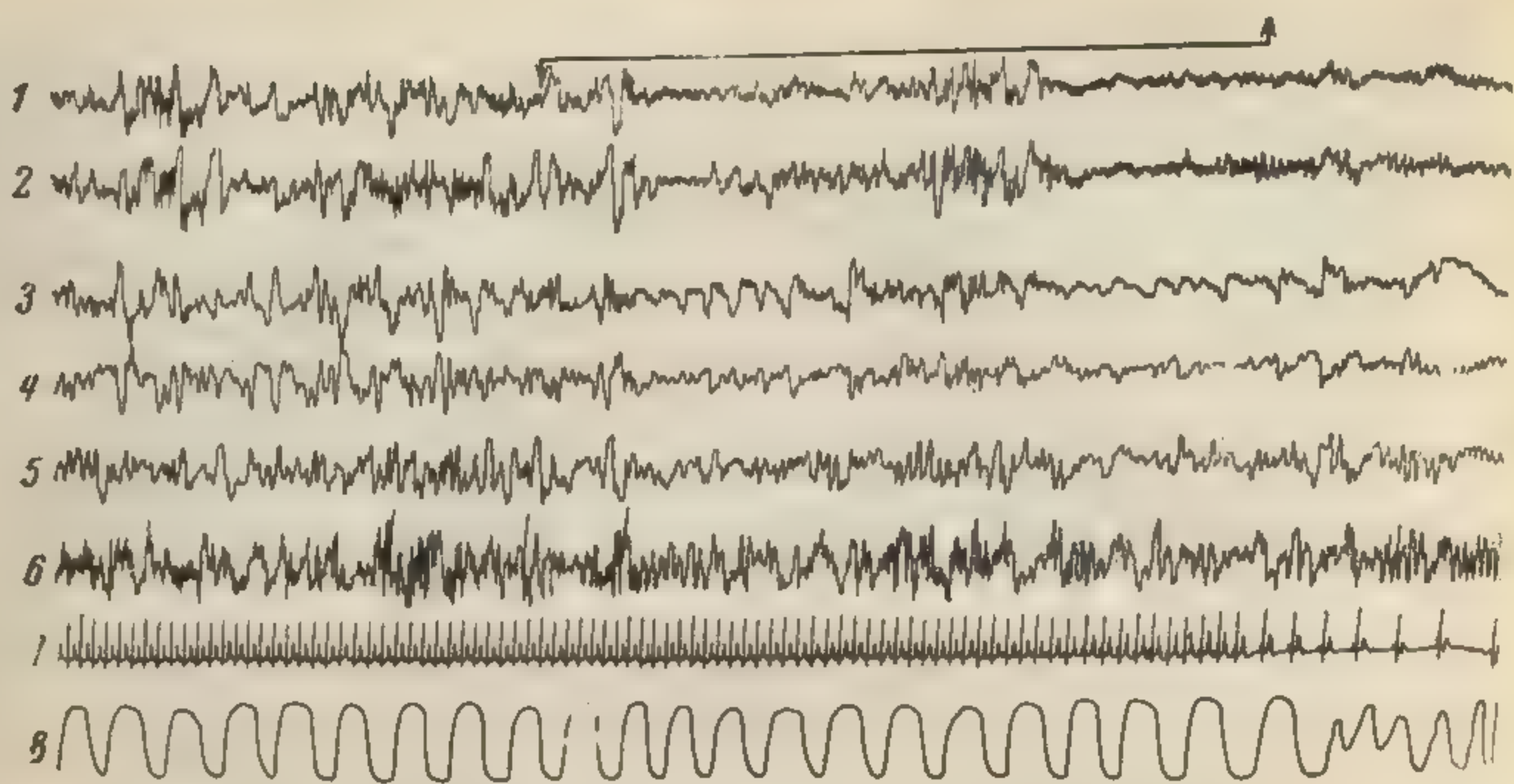


Рис. 1. Изменение биоэлектрической активности мозга кролика

1 — сензомоторная область коры головного мозга справа; 2 — то же, слева; 3 — теменная область справа; 4 — затылочная область справа; 5 — затылочная область слева; 6 — затылочная область слева; 7 — ЭКГ; 8 — дыхание. Период введения

mond, 1953; Maggazzi, King, 1950; Тонких, 1960; Гусева, 1961, и др.).

Исследования ЭЭГ эффектов от гормонов гипофизарно-адренкортикальной системы проводились главным образом в клинике, в то время как имеются лишь единичные экспериментальные работы по этому вопросу, причем полученные результаты весьма противоречивы.

В литературе мы не нашли сведений о взаимодействии между ЭЭГ эффектами от катехоламинов и кортикостероидов.

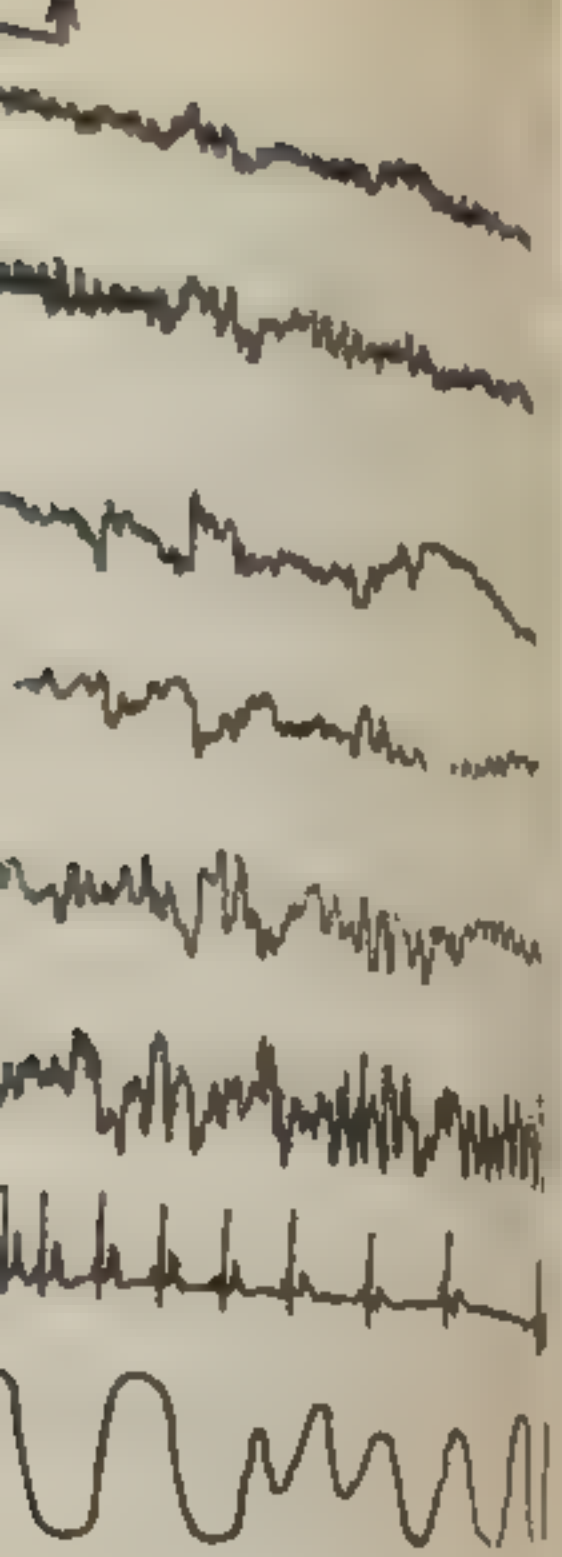
Излагаемые ниже результаты получены более чем в ста опытах на кроликах с хронически вживленными электродами в различных областях коры головного мозга и подкорки. Использовались координаты из атласа Сойера, Эверета и Грина (Sawyer, Everett, Green, 1954) с поправками для кроликов шиншилла по Р. М. Мещерскому и И. Л. Чернышевской (1959) и последующим гистологическим контролем. Отведение биполярное с межэлектродным расстоянием 1—1,5 мм для подкорковых и 3—4 мм для корковых областей. Регистрация биопотенциалов осуществлялась электроэнцефалографом «Альвар», электрические раздражения — электронным стимулятором «Нейровар».

Адреналин и норадреналин вводились внутривенно по 0,5 мл/кг раствора 1 : 50 тыс., АКТГ — внутривенно в дозах 1,5—10 ед/кг, а также внутримышечно по 3 ед/кг в виде АКТГ-цинкфосфата, обладающего более пролонгированным действием. Кортизон-ацетат вводился внутримышечно по 5, 10, 30 и 40 мг/кг. Дезоксикортикостерон-ацетат (ДОК) — также внутри-

под влиянием адреналина (0,5
ная область справа; 4 затылочная
адреналина обозначен черной л

мышечно по 10 и
было исследовано
по 3 мг/кг в течен
пяти дней.

Через 8—10 сек
медленный высоко
вспышками «верет
коры обрывался бы
ми колебаниями (а
ной области коры, п
неспецифической та
занный ритм 4—7 в
тудой в гиппокампе
ные изменения ЭЭГ
Десинхронизация
ритм 4—7 в сек., по
В некоторых случая
резко замедленные к
волны) — вторая фаз
восстанавливался исх
Одновременно с в
введение адреналин
в том числе экстра
7 Заказ № 94



ти мозга кролика
слева; 3 — темен
Период введения

под влиянием адреналина ($0,5 \text{ мг/кг } 2 \cdot 10^{-5}$)
ная область справа; 4 затылочная область справа; 5 — то же, слева; 6 — гиппокамп
адреналина обозначен черной линией сверху

а, 1961,
но-адре-
в клини-
итальные
ы весьма
и между
ста опы-
ми в раз-
пользова-
(Sawyer,
цилла по
едующим
ежэлект-
4 мм для
ществля-
е раздра-
енно по
ожах 1,5—
ТГ-цинк-
ействием.
10, 30 и
е внутри-

мышечно по 10 и 20 мг/кг . Кроме указанных однократных доз, было исследовано действие многократного введения: кортизона по 3 мг/кг в течение семи дней, ДОК — по 15 мг/кг в течение пяти дней.

Результаты опытов

Через 8—10 сек. после внутривенного введения адреналина медленный высокоамплитудный нерегулярный, с периодическими вспышками «веретен», ритм «покоя» во фронтальных отделах коры обрывался быстрыми (до 40 и более гц) низкоамплитудными колебаниями (десинхронизацией). Одновременно в затылочной области коры, гиппокампе, ретикулярной формации ствола и неспецифической таламической системе возникал синхронизированный ритм 4—7 в сек., наиболее четкий и с наибольшей амплитудой в гиппокампе (рис. 1). Норадреналин вызывал аналогичные изменения ЭЭГ (рис. 2).

Десинхронизация удерживалась, как правило, дольше, чем ритм 4—7 п сек., постепенно становясь все менее выраженной. В некоторых случаях вслед за указанными ритмами возникали резко замедленные колебания высокого вольтажа (тета и дельта волны) — вторая фаза действия адреналина, и лишь после этого восстанавливался исходный ритм.

Одновременно с возникновением десинхронизации в ответ на введение адреналина возникала брадикардия и аритмия, в том числе экстрасистолия, понижение ST-сегмента ниже

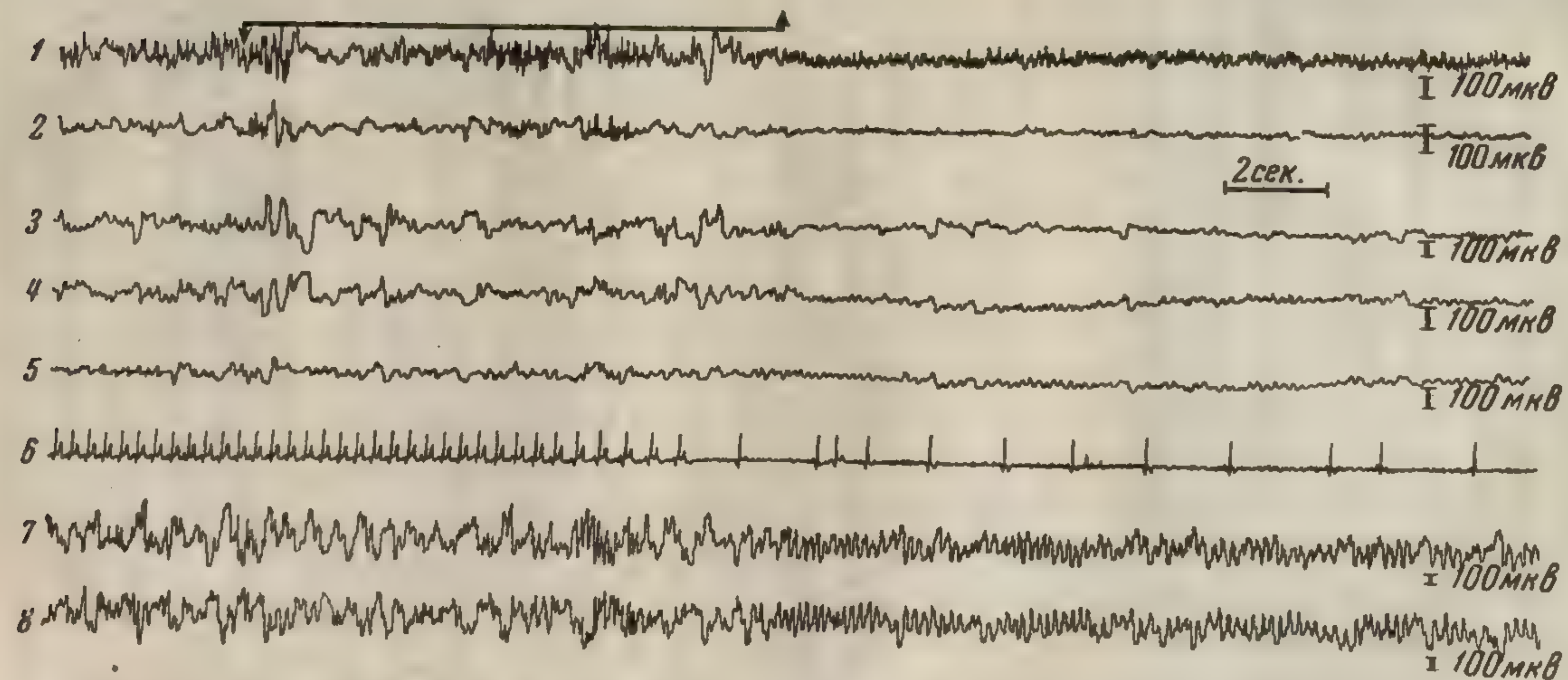
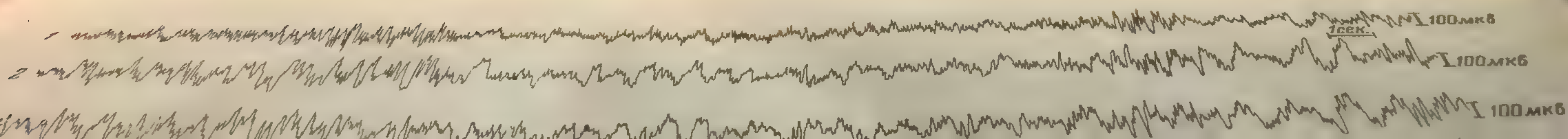


Рис. 2. Изменение биоэлектрической активности мозга кролика под влиянием норадреналина ($0,5 \text{ мл/кг}$ раствора $2 \cdot 10^{-5}$)
 1 — сенсомоторная область коры головного мозга справа; 2 — теменная область справа; 3 — то же, слева; 4 — затылочная область справа; 5 — то же, слева; 6 — ЭКГ; 7 — медиальный таламус; 8 — ретикулярная формация среднего мозга.
 Период введения норадреналина обозначен черной линией сверху



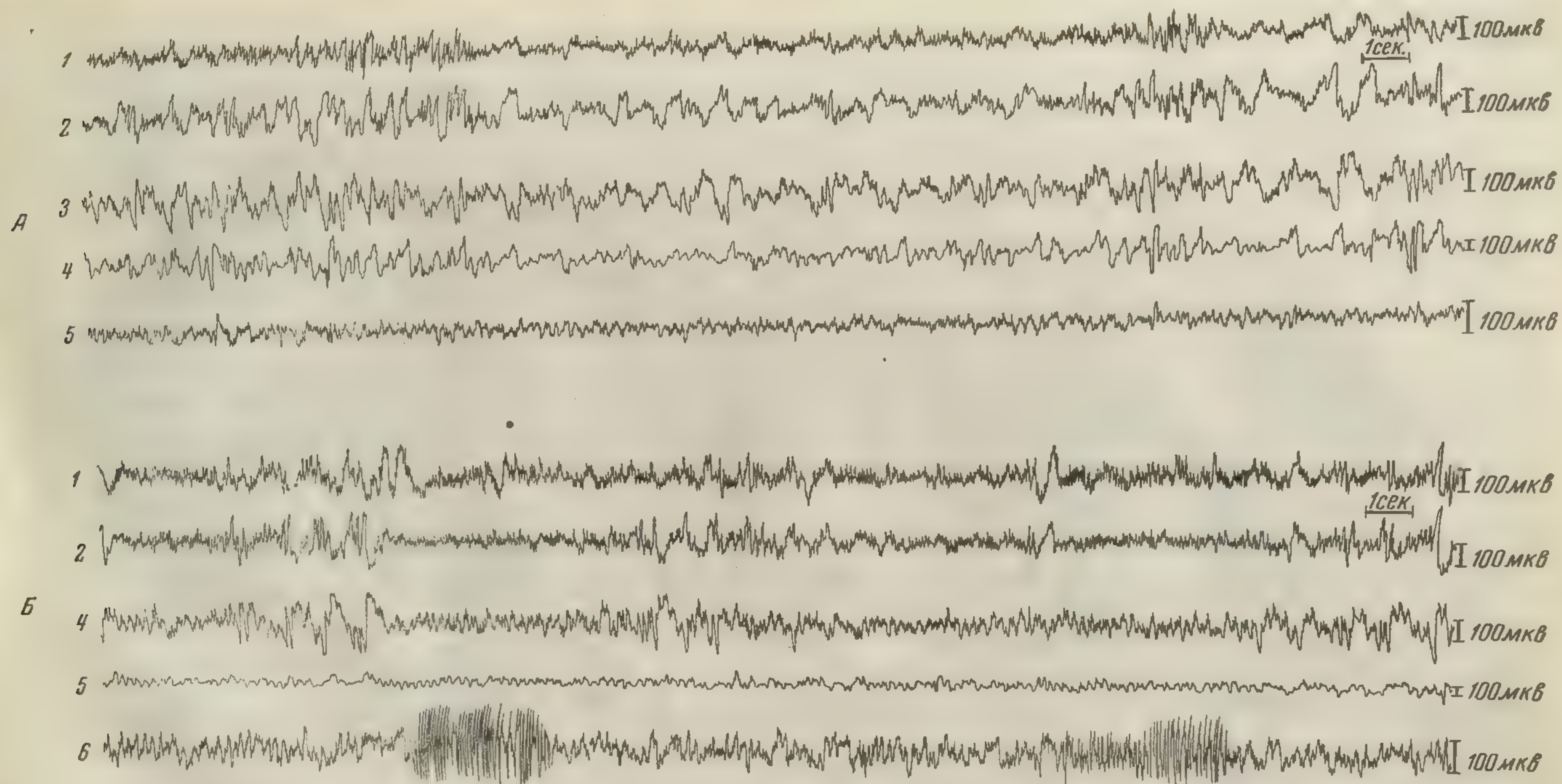
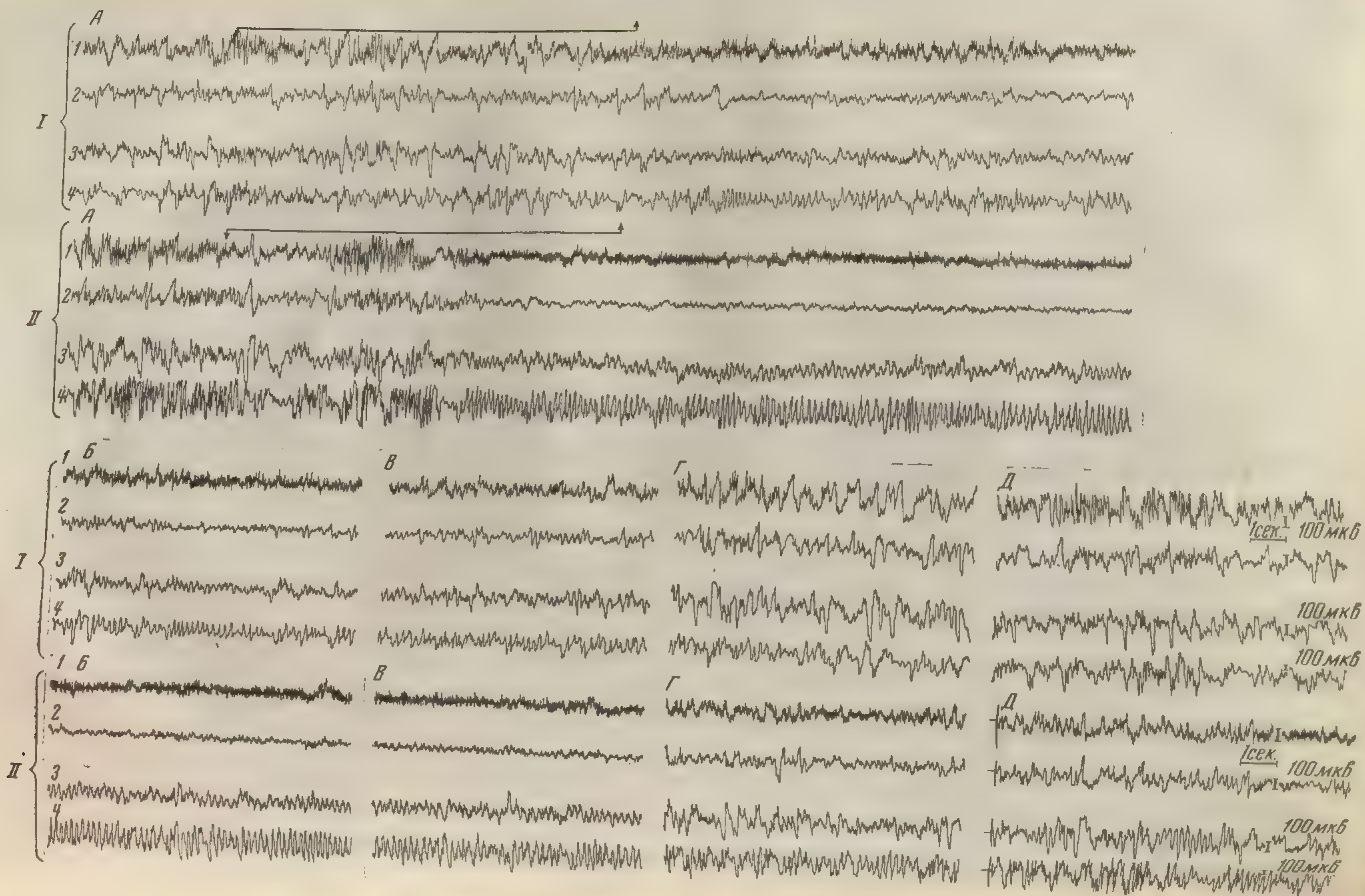


Рис. 3. Изменение электрической активности в гипоталамусе под влиянием АКТГ

А — до введения (контроль); Б — через 30 мин. после внутримышечного введения 10 ед/кг АКТГ. 1 — сензомоторная область коры головного мозга справа; 2 — то же, слева; 3 — затылочная область справа; 4 — гиппокамп слева; 5 — гипоталамус слева



изменяется, что
 этом фоне, что
 брагидурдин та)
 развивалась в
 аминазин в
 степени адrena
 АКГГ, корти
 ло, не вызвал
 каких-либо суш
 ской активности
 торе, учащение
 30 мин.), обычн
 ющие дни и пр
 нако у части кр
 электрической
 ные сроки посл
 тикостероидов,
 чаях после вве
 гипоталамусе
 групповых высс
 Даже в тех
 ли изменений с
 сачную выше
 ЭЭГ (десинхро
 структурах моз
 ванной (рис. 4)
 вариабельного в
 электрическую
 ламусе, когда
 ли также отмеч
 нальном.

Кортикостероиды
 минов ЭЭГ эффек
 повышали форму
 понижения возбу
 При этом они пор
 ные изменения, у
 лярной формации

Рис. 4. Увеличение
 I — контроль; II —
 после введения 30
 со стрессора; III —
 коры головного мозга

изоэлектрической линии и рядом других нарушений ЭКГ. На этом фоне наблюдалось угнетение и аритмия дыхания. Позже брадикардия переходила в тахикардию, часто пароксизмальную, развивалось тахипноэ.

Аминазин в дозах от 1 до 10 мг/кг блокировал в различной степени адреналиновую активацию ЭЭГ.

АКТГ, кортизон и дезоксикортикостерон (ДОК), как правило, не вызывали в следующие 10—15 мин. после их введения каких-либо существенных изменений в спонтанной биоэлектрической активности мозга. Лишь в части опытов наблюдалось некоторое учащение корковых ритмов (но не ранее, чем через 20—30 мин.); обычно оно становилось более выраженным в последующие дни и при повторных введениях указанных гормонов. Однако у части кроликов не было отмечено каких-либо изменений электрической активности как в ранние, так и в более отдаленные сроки после однократного или многократного введения кортикостероидов. Особо следует отметить, что в отдельных случаях после введения АКТГ удалось зарегистрировать только в гипоталамусе своеобразную активность в виде периодических групповых высокоамплитудных потенциалов (рис. 3).

Даже в тех случаях, когда АКТГ, кортизон и ДОК не вызывали изменений спонтанной ЭЭГ, они отчетливо потенцировали описанную выше адреналиновую и норадреналиновую активацию ЭЭГ (десинхронизацию и ритм 4—7 в сек. в соответствующих структурах мозга), которая становилась усиленной и пролонгированной (рис. 4). В некоторых случаях адреналин на фоне предварительного введения кортикостероидов вызывал особо резкую электрическую активность в ретикулярной формации и гипоталамусе, когда наряду с ритмом 4—7 в сек. возникали вспышки остроконечных судорожных разрядов. Кортикостероиды усиливали также отмеченные выше ЭКГ нарушения, вызываемые адреналином.

Кортикоиды потенцировали аналогичный действию катехоламинов ЭЭГ эффект от непосредственного раздражения ретикулярной формации среднего мозга электрическим током, и также повышали возбудимость ретикуло-кортикальной системы, судя по понижению порога возникновения указанной реакции (рис. 5). При этом они увеличивали и сердечно-сосудистые, и дыхательные изменения, возникающие в ответ на раздражение ретикулярной формации.

Рис. 4. Увеличение ЭЭГ-реакции активации на адреналин под влиянием АКТГ
I — контроль; II — на фоне АКТГ (10 ед/кг). А — исходная ЭЭГ и начало регистрации после введения адреналина 0,5 мл/кг $2 \cdot 10^{-5}$ (период введения обозначен черными линиями со стрелками на концах); Б — после перерыва регистрации на 20 сек; В — то же, на 30 сек; Г — то же, на 1 мин. 30 сек; Д — то же на 2 мин. 1 — сензомоторная область коры головного мозга справа; 2 — теменная область справа; 3 — затылочная область справа; 4 — гиппокамп слева

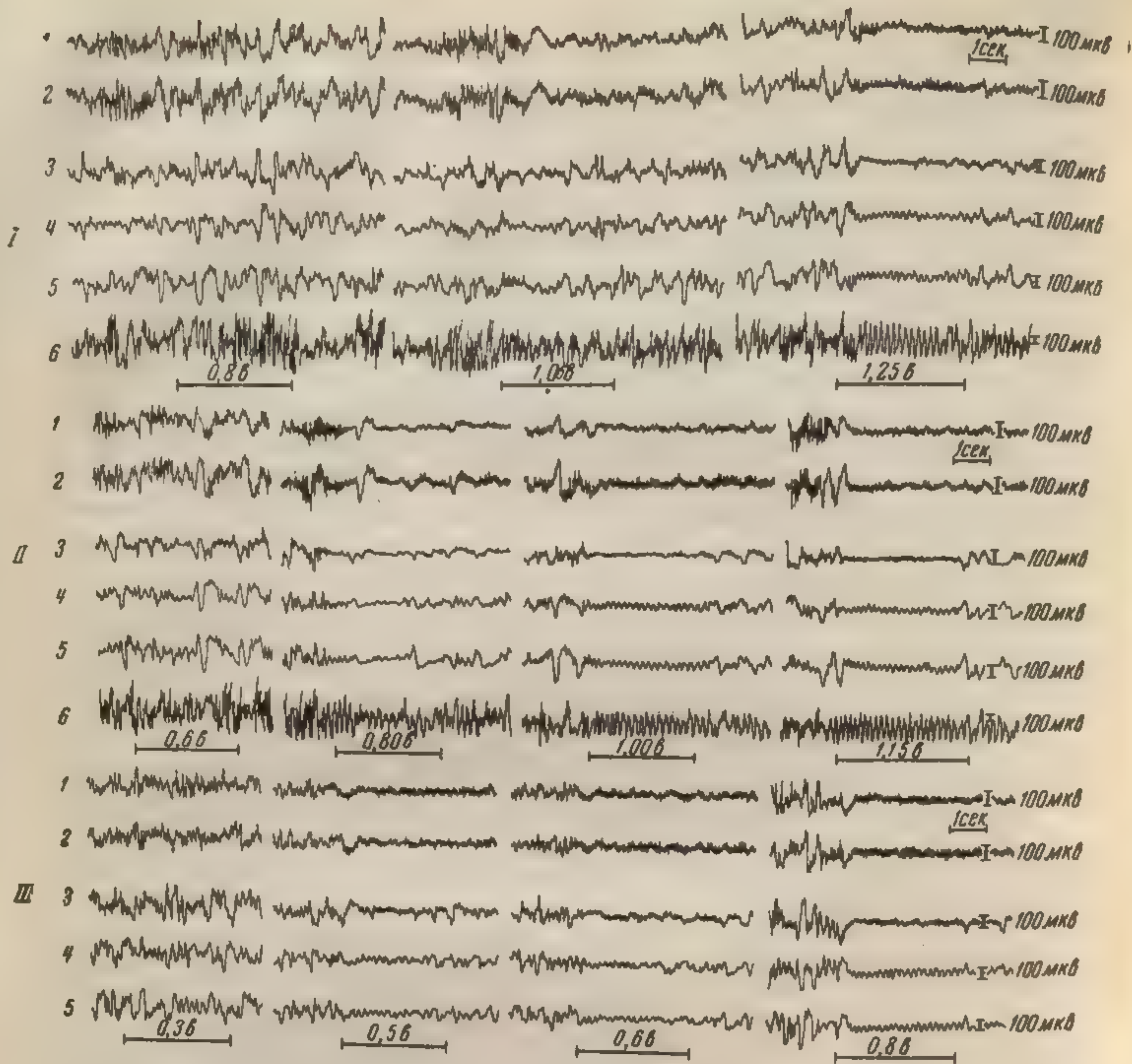


Рис. 5. Понижение порога «реакции активации ЭЭГ» на раздражение ретикулярной формации электрическим током под влиянием кортизона
 I — до введения кортизона (контроль) — порог 1,25в; II — через два часа после введения 10 мг/кг кортизона внутримышечно — порог 0,8в; III — через 3 дня после ежедневного введения кортизона по 3 мг/кг у того же кролика — порог 0,5в
 1 — сенсомоторная область коры головного мозга справа; 2 — то же, слева; 3 — теменная область справа; 4 — затылочная область справа; 5 — то же, слева; 6 — гиппокамп слева. Раздражения ретикулярной формации слева обозначены черными линиями

Под влиянием кортикостероидов обнаружены также изменения возбудимости неспецифической таламо-кортикальной системы и гиппокампа.

На основании изложенного можно заключить, что при внутривенном введении адреналина и норадреналина обладают возбуждающим действием на ретикуло-кортикальную систему мозга.

Вместе с тем в торможении этой фазы ЭЭГ, по-видимому, участвуют антагонисты адренореактивных рецепторов. Потенцирование

колламинов и их ингибирования электрической активности последних (Холмс, 1954) представ. Механизм центального действия, с из- в частности, с результатом усиления окисления глутамата (др.). Иными словами, тонического характера, в частности, они потенцируют с большими полушариями или непереносимости. Аналогичные влияния ДОК, которые этот гор и кислотно-щелочной

Анохин П. К. Физiology of the Brain. Moscow, 1955.
 Гавриличек В. А. Вестн. Акад. наук СССР, 1956, 10, 119.
 Гусева Е. Н. Физiology of the Brain. Moscow, 1955.
 Мешерский Р. Тонких А. В. Ж. неврологии, 1956, 10, 119.
 Утевский А. М. Bonvallet M., 1956, 10, 119.
 Carlson, Pharmacology, 1956, 10, 119.
 Engel G. D., Maudsley J. H., 1956, 10, 119.
 Gibbs F. A., Maudsley J. H., 1956, 10, 119.
 Goldstein L., Maudsley J. H., 1956, 10, 119.
 Grinker R. K., Maudsley J. H., 1956, 10, 119.
 Hoagland H. Rec. Adv. Biol. Sci., 1956, 10, 119.
 Ingledale D. Y., Maudsley J. H., 1956, 10, 119.
 Lescage R., Maudsley J. H., 1956, 10, 119.

См. статью Х. М.

Вместе с тем в больших дозировках они вызывают последующее торможение этой системы.

Тот факт, что аминазин блокировал катехоламинную активацию ЭЭГ, причем степень этой блокады определялась дозами этих антагонистически действующих препаратов, указывает на наличие в ретикулярной формации ствола мозга специфических адренореактивных структур, в частности, альфа-адренэргических рецепторов.

Потенцирование кортикостероидами ЭЭГ эффектов от катехоламинов и непосредственного раздражения ретикулярной формации электрическим током, так же как и прессорного действия последних¹, хорошо согласуется с развиваемым Инглом (Ingle, 1954) представлением о «пермиссивном» действии кортикоидов. Механизм центрального действия АКТГ и кортизона связан, по-видимому, с изменением ими обмена веществ в мозговой ткани, в частности, с повышением усвоения последней кислорода в результате усиления кровотока и увеличенным вследствие этого окислением глюкозы (Hoagland, 1954; Engel, Margolin, 1942 и др.). Иными словами, глюкокортикоиды оказывают длительное, тонического характера, действие на центральную нервную систему, в частности на ретикулярную формацию ствола, и тем самым потенцируют опосредуемые ею активирующие влияния на кору больших полушарий в ответ на внутривенное введение катехоламинов или непосредственное раздражение электрическим током.

Аналогичные (по характеру) эффекты потенцирования под влиянием ДОК вызываются, по-видимому, теми изменениями, которые этот гормон вызывает в обмене ионов (Woodbury, 1954) и кислотно-щелочном равновесии (Lecoq et al., 1954, 1955).

Л и т е р а т у р а

- Анохин П. К. Физиол. ж., 1957, 43, № 11, 1072.
Гавличек В. А. Физиол. ж., 1959, 45, № 8, 938.
Гусева Е. Н. Физиол. ж., 1961, 47, № 8, 958.
Мещерский Р. М., Чернышевская И. Л. Физиол. ж., 1959, 45, 9, 1152.
Тонких А. В. Ж. Высшей нерв. деят., 1960, 10, 2, 285.
Утевский А. М. и соотр. В кн.: Материалы 1-й научн. конф. по ретикул. формации. М., 1960, 109.
Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. EEG and Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 119.
Carlson. Pharmacol. rev., 1959, 11, 2, pt. 2.
Engel G. D., Margolin S. G. Arch. Internat. Med., 1942, 70, N 2, 236.
Gibbs F. A., Malby G. L. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1943, 78, N 1, 1.
Goldstein L., Minox C. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1961, 132, N 3, 345.
Grinker R. K., Serota H. M. Amer. J. Psychiatry, 1941, 98, N 3, 385.
Hoagland H. Rec. progr. Horm. Res., 1954, 10, 29.
Ingle D. Y. Acta Endocrinol. (Copenhagen), 1954, 17, 172.
Lecoq R. Revs. Pathol. Comp., 1954, 54, 529.

¹ См. статью Х. М. Маркова в этой книге, стр. 104.

- Lecoq R., Chauchard P., Mazoné H. Ann. Pharmacol. franç., 1955, 13, 431.
 Minz B., Rémond A. EEG and Clin. Neurophysiol., 1953, 5, N 1, 132.
 Marrazzi A. S., King E. E. Amer. J. Physiol., 1950, 163, 732.
 Rothballer A. B. EEG and Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 4, 603.
 Rothballer A. B. Pharmacol. revs, 1959, 11, 2, pt. 2, 494.
 Sawyer C. H., Everet J. W., Green J. D. J. Comp. Neurol., 1954, 101, N 3, 801.
 Vogt M. J. Physiol. (London), 1954, 123, 451.
 Woodbury D. M. Rec. progr. Horm. Res., 1954, 10, 65.

Влияние кортикостероидов на прессорные эффекты катехоламинов

Канд. мед. наук **Х. М. Марков**

институт терапии АМН СССР (дир. — действ. член АМН СССР проф. А. Л. Мясников)

Взаимодействие между эффектами от кортикостероидов и катехоламинов на уровне сердечно-сосудистой системы представляет значительный интерес как с точки зрения общепатологических механизмов регуляции артериального давления, так и в целях выяснения некоторых звеньев патогенеза гипертонической болезни. В литературе имеются противоречивые и большей частью косвенные данные по этому вопросу. Предполагается, что быстрая утомляемость адреналэктомированных животных при физической нагрузке связана не с понижением метаболических эффектов кортикостероидов в работающих мышцах, а с понижением при этом реактивности сосудов к повышенному поступлению в кровь катехоламинов, т. е. с нарушением циркуляторных приспособительных механизмов (Ramey et al., 1951, 1957, и др.). Фриц и Левин (Fritz, Levine, 1951) обратили внимание на то, что сосуды мезоаппендикса у адреналэктомированных животных не реагируют на повторные местные аппликации норадреналина, причем реактивность их восстанавливается добавлением водного экстракта коры надпочечников. Фаулер и Чоу (Fowler, Chou, 1961) нашли, что как глюко-, так и минералокортикоиды усиливают сократительный эффект *l*-норадреналина на изолированный кусочек аорты, а Рийз (Reise, 1960) сообщил о повышении кортизоном чувствительности сосудов конъюнктивы глаз к норадреалину у людей. Однако, по мнению Виллиамса, Хейпла и Эберта (Williams, Heiple, Ebert, 1954), кортизон не понижал порог сосудистых эффектов от норадреналина. Сюгиура (Sugiura, 1954) нашел даже уменьшение сужения диаметра артерий под влиянием адреналина на фоне кортизона. По данным Рааба

955, 13.
(Raub, 1950) и др., кортикостероиды потенцируют прессорные эффекты от катехоламинов.

Изучая главным образом функциональные взаимодействия между эффектами на сосудистый тонус от кортикостероидов и катехоламинов, мы в данной работе ограничились выяснением конкретного вопроса о том, как изменяется ■ меняется ли вообще реактивность сердечно-сосудистой системы (судя по реакциям артериального давления) на адреналин ■ норадреналин ■ условиях острого опыта после однократного введения гидрокортизона, кортизона или ДОК.

Для этой цели было поставлено несколько серий опытов на кошках под уретан-хлоралозным наркозом (0,5 г/кг уретана и 50—60 мг/кг хлоралозы). Артериальное давление измерялось в общей сонной артерии ртутным манометром и регистрировалось на закопченной бумаге.

Вначале мы исследовали действие гидрокортизона на реактивность сердечно-сосудистой системы к норадреналину, судя по величине прессорной реакции на него. Последний вводился каждые 5—6 мин. на протяжении всего опыта (2—2,5 часа) через канюлю ■ бедренную вену в дозе 0,1 мл/кг раствора $2 \cdot 10^{-4}$ и тотчас же смывался ■ общий кровоток 4 мл раствора Рингера. Спустя 30—40 мин. от начала опыта внутрибрюшинно вводился гидрокортизон (25 мг/кг), а затем снова норадреналин до конца опыта. Зарегистрированные прессорные реакции рассчитывались в миллиметрах ртутного столба и в процентах к исходным уровням артериального давления, принимаемым за 100%. Затем находили среднюю арифметическую величину этих прессорных реакций для контрольного периода до введения гидрокортизона, за каждые полчаса после его введения и сравнивали эти величины.

Было поставлено 15 таких опытов. В контрольной серии, состоящей из 14 опытов, вместо гидрокортизона вводилось 2—3 мл физиологического раствора внутрибрюшинно.

На основании данных, представленных в табл. 1, можно прийти к выводу об усилении гидрокортизоном прессорных реакций на норадреналин. Наряду с этим можно видеть некоторое повышение прессорного эффекта норадреналина и на протяжении контрольных опытов, о механизме которого будет сказано ниже.

Влияние кортизона и ДОК на прессорные эффекты от катехоламинов изучалось и в несколько иной постановке опытов. В начале каждого из них, с интервалами в 10 мин., производилось по три введения адреналина и норадреналина в дозах 0,2 мл/кг $2 \cdot 10^{-5}$ соответственно. Затем внутрибрюшинно I группе кошек вводилось 10 мг/кг кортизона, II группе — 5 мг/кг ДОК, III группе — 10 мг/кг ДОК и IV группе — 1 мл раствора Рингера. Спустя 1,5 часа вновь в прежнем порядке вводились по три

Таблица 1

Повышение прессорного эффекта от норадреналина под влиянием гидрокортизона

Опыты	Прессорная реакция на норадреналин, %				
	В исходном периоде опытов (первые 30—40 мин.)	■ первые 30 мин. после введения гидрокортизона или физиологического раствора	То же, за следующие 30 мин.	То же, за следующие 30 мин.	То же, за следующие 30 мин.
	$M \pm m$				
I Серия опытов с гидрокортизоном	100%	136 ± 6 $n = 15$	143 ± 8 $n = 13$	146 ± 7 $n = 10$	141 ± 11 $n = 5$
II Контрольная серия с физиологическим раствором	100%	114 ± 4 $n = 14$	$122 \pm 5,6$ $n = 12$	$121,5 \pm 7,0$ $n = 12$	$111 \pm 8,4$ $n = 8$
Статистическая достоверность разницы: (t — тест)		$P < 0,01$	$P < 0,05$	$P < 0,02$	$P < 0,05$

Таблица 2

Изменение прессорных эффектов от адреналина и норадреналина под влиянием кортизона, дезоксикортикостерона и в контрольной серии опытов (с раствором Рингера)

Серия опытов	Доза, мг/кг	Величина средне-арифметической прессорной реакции ■ мм Hg				Статистическая достоверность (t — тест)	
		Исходные данные		После введения кортикоидов или раствора Рингера		Адреналин	Норадреналин
		Адреналин	Норадреналин	Адреналин	Норадреналин		
		$M_1 \pm m_1$	$M_2 \pm m_2$	$M_3 \pm m_3$	$M_4 \pm m_4$		
Кортизон	10	$19,0 \pm 2,3$ ($n = 12$)	$32,8 \pm 0,53$ ($n = 12$)	$41,7 \pm 4,0$ ($n = 12$)	$50,4 \pm 5,5$ ($n = 12$)	$P < 0,001$	$P < 0,01$
ДОК	5	$21,4 \pm 3,0$ ($n = 12$)	$37,5 \pm 2,5$ ($n = 12$)	$37,5 \pm 1,7$ ($n = 12$)	$47,8 \pm 3,3$ ($n = 12$)	$P < 0,001$	$P < 0,05$
ДОК	10	$17,3 \pm 2,0$ ($n = 12$)	$38,5 \pm 4,0$ ($n = 12$)	$39,3 \pm 4,6$ ($n = 12$)	$48,9 \pm 6,7$ ($n = 10$)	$P < 0,001$	$P < 0,2$
Раствор Рингера	1 мл	$26,4 \pm 7,0$ ($n = 12$)	$39,3 \pm 8,0$ ($n = 12$)	$34,6 \pm 6,4$ ($n = 12$)	$45,1 \pm 7,7$ ($n = 12$)	$P < 0,4$	$P < 0,7$

Сравнение степеней
на адреналин и норадреналин
между группами (контроль)

Серия опытов

Раствор Рингера

Кортизон

ДОК

ДОК

раза адреналин и норадреналин зарегистрированных реакций столба, после чего этих реакций для адреналина того или иного действия артериального давления исходном периоде и на каждом опыте в абсолютных значениях можно заключить, что достоверное повышение норадреналина.

Вместе с тем и в контрольной серии опытов введения кортикоидов вводился адреналин, которое повышение прессорного эффекта через 1,5 часа после введения кортизона. В табл. 3 приведены статистическая обработка данных (адреналина и норадреналина) опытов, в которых статистически достоверно различия между прессорными эффектами опытов с физиологическим раствором и контрольной серии с гидрокортизоном (см. вышесказанное).

Таблица 3

Сравнение степеней повышения реакций артериального давления на адреналин и норадреналин (среднеарифметические величины) между группами кошек, которым вводился раствор Рингера (контрольная серия), кортизон или ДОК

Серия опытов	Доза, мг/кг	Адреналин $M \pm m$	Норадреналин $M \pm m$
Раствор Рингера	1 мл	$8,4 \pm 2,0$	$6,5 \pm 2,0$
Кортизон	10	$22,4 \pm 4,0$ ($P < 0,01$)	$18,7 \pm 4,2$ ($P < 0,02$)
ДОК	5	$16,1 \pm 4,0$ ($P < 0,1$)	$11,4 \pm 3,7$ ($P < 0,05$)
ДОК	10	$22,0 \pm 5,3$ ($P < 0,05$)	$13,3 \pm 2,6$ ($P < 0,05$)

раза адреналин и норадреналин в тех же дозировках. Величина зарегистрированных реакций высчитывалась в миллиметрах ртутного столба, после чего определялась средняя арифметическая этих реакций для адреналина и норадреналина до и после введения того или иного кортикоида. Далее, разница между реакциями артериального давления на адреналин и норадреналин в исходном периоде и на фоне кортикостероидов выражалась для каждого опыта в абсолютных цифрах и в процентах. Из табл. 2 можно заключить, что кортизон и ДОК вызывали статистически достоверное повышение прессорного эффекта от адреналина и норадреналина.

Вместе с тем и в контрольной серии опытов, где вместо кортикостероидов вводился раствор Рингера, также отмечалось некоторое повышение прессорных эффектов от адреналина и норадреналина через 1,5 часа после введения раствора Рингера. Однако этот эффект был значительно менее выражен, чем в опытах с введением кортизона и ДОК, и статистически недостоверен.

В табл. 3 произведено сопоставление данных и результаты статистической обработки, из которых видно, что различия в степени увеличения прессорных эффектов от катехоламинов (адреналина и норадреналина), обнаруженные между данными опытов, в которых вводился кортизон и ДОК, и данными опытов контрольной серии, где применялся раствор Рингера, статистически достоверны. Вместе с тем небольшие различия между прессорными эффектами адреналина на протяжении контрольных опытов с раствором Рингера, по-видимому, не случайны, хотя они и статистически недостоверны; они наблюдались и в контрольной серии с физиологическим раствором и опытной с гидрокортизоном (см. выше).

Такого рода данные могут найти удовлетворительное объяснение в представлении о стимулирующем гипофизарно-адрено-кортикальную систему действий катехоламинов, в особенности адреналина (Selye, 1950; Long, Fry, 1945; McDermott et al., 1950, и др.). Повышение прессорных эффектов от катехоламинов в контрольных опытах через 1,5 часа после введения раствора Рингера обуславливается, очевидно, не этим раствором, а выделившимися из надпочечников кошек ■ повышенном количестве эндогенными кортикостероидами ■ ответ на предшествующие введения адреналина и норадреналина в начале каждого опыта. Интервал в 1,5—2 часа между двумя сравниваемыми группами прессорных эффектов от катехоламинов вполне достаточен для стимуляции экзогенным адреналином гипофизарно-адренокортикальной системы и повышенной секреции надпочечниками кортикостероидов в кровь (Recant et al., 1950, и др.).

В свете сказанного введение вместо раствора Рингера экзогенных кортикостероидов должно было лишь увеличивать степень повышения прессорных эффектов от катехоламинов в конкретных условиях наших опытов, суммируясь при этом с аналогичным действием эндогенно инкретируемых кортикостероидов ■ ответ на вводимые извне адреналин и норадреналин.

Известно, однако, что катехоламины (адреналин, в частности) стимулируют преимущественно секрецию АКТГ и глюкокортикоидов. Поэтому в условиях наших опытов могла происходить суммация сосудистых эффектов от экзогенных и эндогенных кортикостероидов. Вопрос о том, какая из двух основных групп гормонов коры надпочечников оказывает действие, потенцирующее прессорные эффекты катехоламинов, решается на основании наших опытов в том смысле, что обе они (в частности, как кортизон и гидрокортизон, так и ДОК) обладают этим свойством.

Несмотря на это, механизм действия указанных кортикостероидов на реактивность сосудов неодинаков. Надо думать, что минералокортикоиды усиливают эту реактивность за счет повышения содержания натрия ■ сосудистых стенках и соответствующего изменения соотношения внутриклеточного натрия к внеклеточному (Tobian, Redleaf, 1958, и др.), ■ то время как действие кортизона обуславливается, по-видимому, его влиянием на тонус сосудов и их проницаемость непосредственно (Ashton, Cook, 1952; Germuth, 1956, ■ др.).

Полученные нами данные согласуются с представлением о «пермиссивном» действии кортикостероидов (Ingle, 1954), так как ■ условиях острого опыта они не вызывают сами по себе повышения артериального давления.

Поскольку обе группы гормонов надпочечников выделяются в кровь при резких психоэмоциональных перенапряжениях, которые в настоящее время рассматриваются как первопричина гипертонической болезни (Ланг, 1950; Мясников, 1954), а также

в крови катехоламинов и кортизола
в крови катехоламинов и кортизола
в крови катехоламинов и кортизола
в крови катехоламинов и кортизола
в крови катехоламинов и кортизола

Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь
Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь
Ashton N., Cook C. O. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
Fowler N. O., Chow K. W. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
Fritz J., Levine R. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
Germuth F. G., Phair J. D. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
Ingle D. J. Acta Endocrinologica
Long C. N. H., Fry J. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
McDermott W., Vague P. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
Kaab W. J. Clin. Invest.
Ramey E. R., Gold L. S. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
№ 2, 450.
Ramey E. R., Gold L. S. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
Reis D. J. J. Clin. Invest.
Recant L., Hume R. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
crinol. and Metabolism
Selye H. The physiology of stress
Sugiura H. T. Anaesthesia
Tobian L., Redleaf D. W. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
Williams C. D., Hume R. The effect of corticosteroids on the pressor effect of adrenaline
№ 2, 210.

Влияние
на обмен к
сердце, по

Физиология
украинского на
и неотложно

К настоящему
доказывающий вза
Имеющиеся много
дующему, на наш
эндокринных взаи
логических процес
логии.

в связи с тем, что норадреналин является в то же время медиатором симпатических сосудосуживающих влияний, описанные выше взаимодействия между прессорными эффектами от катехоламинов и кортикостероидов могут выступать при определенных условиях как один из патогенетических механизмов этой болезни.

Л и т е р а т у р а

- Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. М., Медгиз, 1950.
Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. М., Медгиз, 1954.
Ashton N., Cook C. Brit. J. Exptl. Pathol., 1952, 5, 33.
Fowler N. O., Chou H. F. Circul. research, 1961, 9, № 1, 153.
Fritz J., Levine R. Amer. J. Physiol., 1951, 165, № 2, 456.
Germuth F. G. Pharmacol. Revs., 1956, 8, № 1, 1.
Ingle D. J. Acta Endocrinol. (Copenhagen), 1954, 17, 172.
Long C. N. H., Fry E. G. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1945, 5, 67.
McDermott W. V. et al. Iale J. Biol. Med., 1950, 23, № 1, 22.
Kaab W. J. Clin. Invest., 1950, 29, 10, 1397.
Ramey E. R., Goldstein M. S., Levine R. Amer. J. Physiol., 1951, 165, № 2, 450.
Ramey E. R., Goldstein M. S. Physiol. rev., 1957, 37, № 2, 155.
Reis D. J. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1960, 20, № 3, 446.
Recant L., Hume D. M., Forsham P. H., Thorn G. W. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1950, 10, № 2, 187.
Selye H. The physiology and pathology of exposure to stress. Montreal, 1950.
Sugiura H. T. Anat. Record. 1954, 18, № 3, 561.
Tobian L., Redleaf P. D. Amer. Physiol., 1958, 192, № 2, 325.
Williams C. D., Heiple K. G., Ebert R. H. J. Lab. Clin. Med., 1954, 44, № 2, 210.

Влияние раздражения интероцепторов на обмен катехоламинов в мозге, надпочечниках, сердце, поперечнополосатой мышце и селезенке

Проф. **Р. М. Гланц** (г. Харьков)

Физиологическая лаборатория (руковод. — проф. Р. М. Гланц)
Украинского научно-исследовательского института переливания крови
и неотложной хирургии (дир. — канд. мед. наук Л. А. Рипях)

К настоящему времени наукой накоплен большой материал, доказывающий взаимовлияние нервной и эндокринной систем. Имеющиеся многочисленные данные позволяют перейти к следующему, на наш взгляд, важному этапу — к изучению нейроэндокринных взаимоотношений во всех физиологических и патологических процессах, т. е. созданию настоящей нейроэндокринологии.

В этой проблеме представляется важным изучение взаимоотношений между интероцептивными рефлексам и железами внутренней секреции.

Ранее было высказано предположение о наличии гормональных компонентов в интероцептивном рефлекс (Черниговский и Гланц, 1962, 1963).

Интероцептивные рефлекс являются важными механизмами в поддержании гомеостаза (Черниговский, 1960). В этом же процессе существенную роль играют катехоламины, являющиеся одним из пусковых механизмов для гипофизарно-адренокортикальной системы (Selye, 1952). Можно было полагать, что интероцептивный рефлекс включает в себя как органический компонент соответствующие сдвиги в обмене катехоламинов.

Исходя из изложенного, изучено влияние раздражения интероцепторов на обмен катехоламинов в мозге, надпочечниках, сердце, поперечнополосатой мышце и селезенке животных.

В нормальных условиях жизнедеятельности организма интероцепторы, как известно, воспринимают изменения в составе крови. Стремясь приблизить условия опыта к естественным путям, по которым происходят раздражения интероцепторов в организме, мы применяли в качестве адекватного раздражителя влияние совместимой крови (3—5 мл на 1 кг веса животного).

Влияние совместимой крови на интероцепторы установлено многочисленными исследователями, как путем подведения этого раздражителя к отдельным интероцептивным зонам (У. Нейманс, С. Нейман, 1927; Розовский и Черниговский, 1951, и др.), так и в условиях внутривенного ее введения (Тилис и Ишанова, 1955, и др.).

Применяя в качестве раздражителя интероцепторов внутривенное вливание совместимой крови, мы учитывали также указания В. Н. Черниговского (1960), что в тех случаях, когда раздражитель достигает рецепторов через сосуды малого круга и венозные сосуды сердца, то отношения здесь не отличаются от тех, которые наблюдаются при подведении химических раздражителей к рецепторам кишечника, селезенки и других органов.

Адреналин в надпочечниках (общий и свободный) определялся методом С. Р. Френкеля (Утевский, Бутом, Френкель, Бару, 1947), катехоламины в прочих тканях — по методу В. О. Осинской (1957), адреналиноподобные вещества в крови по Шоу (Shaw, 1938) с учетом коэффициента специфичности.

В табл. 1 представлены результаты изучения влияния интероцепторов на содержание общего адреналина в надпочечниках кроликов.

Как видно из представленных данных, через 30 мин. после раздражения интероцепторов совместимой кровью в надпочечниках уменьшается содержание общего адреналина. Этот эффект оказался весьма длительным (до трех суток). Аналогичные изме-

№	Воздей-
1	Раздражение ин- теро- совм кровью
2	Тетамон «И» жение интеро- совместимой

• Контролем для этой

нения обнаружены
почечниках.

Проведенные на
следования показало
этих условиях сопро-
веществ (АПВ) в
циент специфичности

Таким образом,
цепторов сопровож-
дения мозговой части
Возникал вопрос
говой части надпоче-

В электрофизиол-
баках, было установ-
совместимой кровью сопро-
электрической акти-
образований: в коре
наблюдается десинх-
формации, гипотала-
ской активности. Сле-
дствие тех областей
раты интероцептивны

Оказалось далее,
тилолина в надпоче-
«И» (10 мг на 1 кг
мозговой части надп-
и в этих условиях вл-
ется уменьшением
(см. табл.).

Таким образом, в
цептивного рефлекса

Таблица 1

Влияние раздражения интероцепторов совместимой кровью на содержание общего адреналина в надпочечниках кроликов

№	Воздействие	Контроль		Опыт		
		<i>n</i>	$M \pm m$	<i>n</i>	$M \pm m$	<i>P</i>
1	Раздражение интероцепторов совместимой кровью	7	$0,51 \pm 0,06$	10	$0,33 \pm 0,465$	0,001
2	Тетамон «И» + раздражение интероцепторов совместимой кровью .	6	$0,33 \pm 0,0463^*$	13	$0,78 \pm 0,086$	0,001

* Контролем для этой серии являются животные, которым переливалась кровь.

нения обнаружены и в содержании свободного адреналина в надпочечниках.

Проведенные нашей сотрудницей Н. И. Панченко (1955) исследования показали, что уменьшение содержания адреналина в этих условиях сопровождается увеличением адреналиноподобных веществ (АПВ) в крови животных, причем нередко коэффициент специфичности был больше двух.

Таким образом, было установлено, что раздражение интероцепторов сопровождается изменением функционального состояния мозговой части надпочечников.

Возникал вопрос о путях рефлекса от интероцепторов до мозговой части надпочечников.

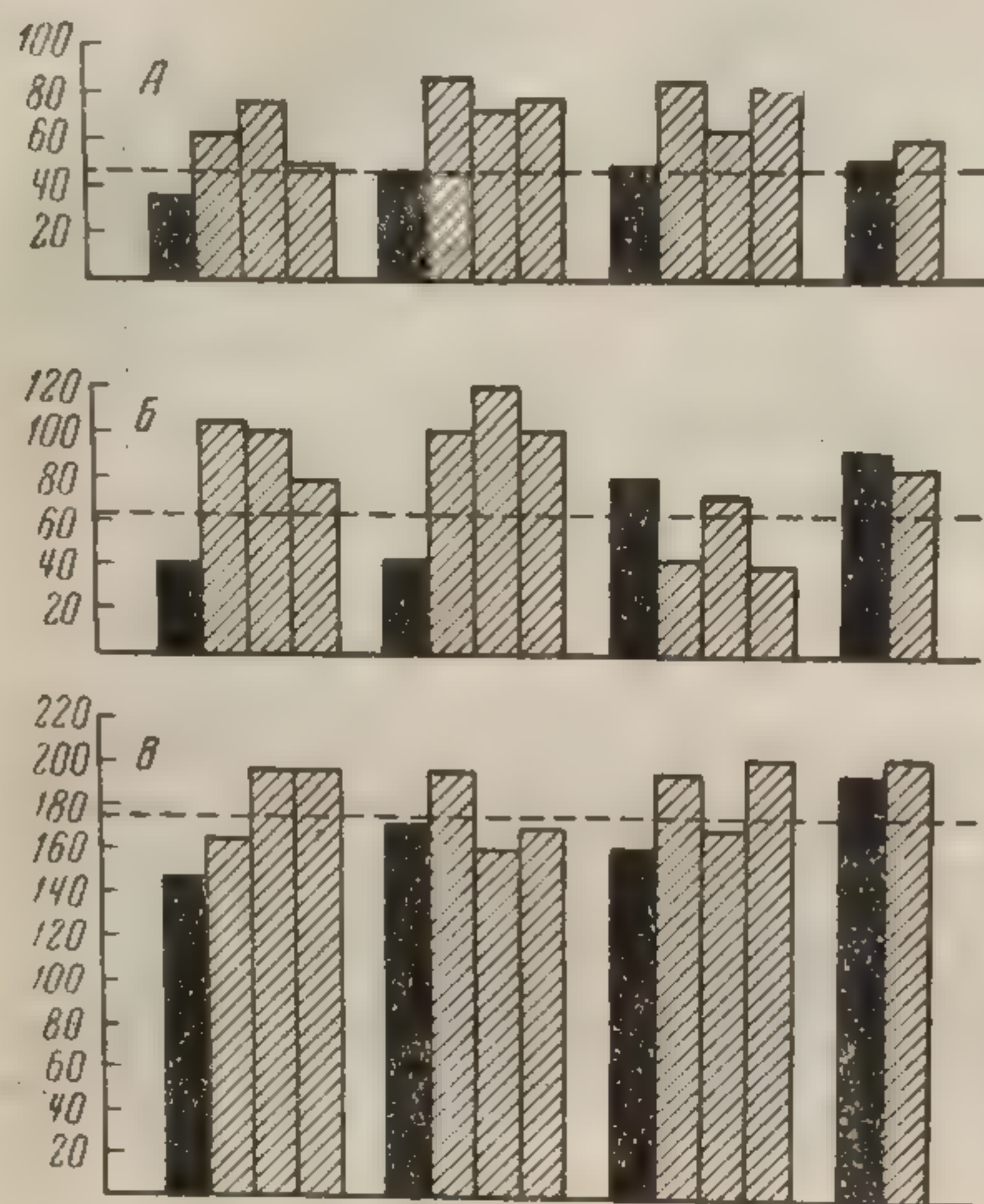
В электрофизиологических исследованиях, проведенных на собаках, было установлено, что раздражение интероцепторов совместимой кровью сопровождается одновременно изменением биоэлектрической активности коры головного мозга и подкорковых образований: в коре головного мозга (лобная и затылочная доли) наблюдается десинхронизация корковых ритмов, в ретикулярной формации, гипоталамусе и таламусе, — повышение биоэлектрической активности. Следовательно, изменяется функциональное состояние тех областей, в которых расположены центральные аппараты интероцептивных анализаторов.

Оказалось далее, что блокирование медиаторной функции ацетилхолина в надпочечниках ганглиоблокатором — тетамоном «И» (10 мг на 1 кг веса животного), предупреждает реакцию мозговой части надпочечников на раздражения интероцепторов, и в этих условиях вливание совместимой крови не сопровождается уменьшением содержания адреналина в надпочечниках (см. табл.).

Таким образом, в известной степени прослежен путь интероцептивного рефлекса до мозговой части надпочечников и на

примере этой эндокринной железы показано наличие гормонального компонента интероцептивных рефлексов.

Изменение содержания адреналина в надпочечниках и увеличение АПВ в крови позволяли предполагать, что в условиях раздражения интероцепторов изменяется обмен катехоламинов во



Влияние раздражения интероцепторов совместимой кровью на содержание норадреналина в мозге, поперечнополосатой мышце и селезенке кроликов

А — мозг; Б — поперечнополосатые мышцы; В — селезенка. Черные столбики — контроль; заштрихованные — опытные. Прерывистой линией обозначена средняя контроля

личение оказалось длительным (до трех суток). Полученные данные представлены на рисунке.

Поскольку катехоламины являются одним из важных пусковых механизмов для гипофиза, следовало ожидать, что при раздражении интероцепторов изменяется функциональное состояние и этой эндокринной железы, а через посредство гипофиза и прочих желез внутренней секреции. И действительно, оказалось, что раздражение интероцепторов совместимой кровью сопровождается изменением функционального состояния и задней долей гипофиза, корковой части надпочечников, щитовидной железы, внутрисекреторной части поджелудочной железы (Гланц, 1953, 1961).

многих органах и тканях организма. В соответствии с данными В. О. Осинской, адреналин в тканях нами обнаруживался крайне редко. Закономерное изменение в содержании фракции «ПО» при раздражении интероцепторов мы обнаружили только в поперечнополосатых мышцах через один час после воздействия. Закономерные статистически достоверные данные получены нами при изучении влияния раздражения интероцепторов совместимой кровью на содержание норадреналина (НА) в мозге, сердце, поперечнополосатых мышцах и селезенке. Во всех этих органах уже через 30 мин. после раздражения интероцепторов констатируется увеличение содержания НА. Это уве-

1. Р
в обмен
содерж
звене
полосат
2. Н
концеп
ных реф

Гланц
Гланц
Гланц
ция эн
Осинск
Панчен
систем
Розовск
9, 58.
Тилис А
Утевски
биохим
Черниго
Черниго
тологик
Неуман
Selye H. Th
Shaw F. H

ИНТО

Канд. мед
Патофизиоло
Московского
им. М. Ф

Рефлектор
дражени
многими автор
тонкого кишечн
8 Заказ № 94

Выводы

1. Раздражение интероцепторов сопровождается изменениями в обмене катехоламинов как в гормональном звене (уменьшение содержания адреналина в надпочечниках), так и в медиаторном звене (увеличение норадреналина в мозге, сердце, поперечно-полосатой мышце и селезенке).

2. На примере мозговой части надпочечников подтверждена концепция о наличии гормональных компонентов интероцептивных рефлексов.

Литература

- Гланц Р. М. Врач. дело, 1953, 11, 983.
Гланц Р. М. Проблемы гематол. и перелив. крови, 1961, 5, 33.
Гланц Р. М. и Черниговский В. Н. В кн.: II Всесоюзная конференция эндокринологов. М., 1962, стр. 113.
Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 3, 537.
Панченко Н. И. Влияние переливания крови на симпатикоадреналовую систему. Канд. дисс. Харьков, 1955.
Розовский Н. В. и Черниговский В. Н. Клин. медицина, 1951, 29, 9, 58.
Тилис А. Ю. и Ишанова М. Г. Архив патологии, 1955, 17, 2, 10.
Утевский А. М., Бутом М. Л., Френкель С. Р., Бару А. М. Укр. биохим. ж., 1947, 19, 3, 380.
Черниговский В. Н. Интероцепторы. М., Медгиз, 1960.
Черниговский В. Н. и Гланц Р. М. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Харьков, 1962, 208.
Heumanns Y., Heumanns C. Arch. Internat. pharmacodyn, 1927, 33, 273.
Selye H. The story of the adaptation Syndrome. Montreal, 1952.
Shaw F. H. Biochem. J., 1938, 32, 1.

Роль адреналиноподобных веществ в рефлекторном торможении моторики, возникающем при раздражении интероцепторов желудочно-кишечного тракта

Канд. мед. наук **Ю. М. Гальперин, Н. М. Баклыкова**

Патофизиологическая лаборатория (зав. — канд. мед. наук Ю. М. Гальперин)
Московского областного научно-исследовательского клинического института
им. М. Ф. Владимирского (дир. — засл. врач РСФСР П. М. Леоненко)

Рефлекторное торможение моторики, возникающее при раздражении интероцепторов желудочно-кишечного тракта, описано многими авторами. Известно, что стойкое торможение моторики тонкого кишечника достигается раздражением механорецепторов

различных отделов пищеварительного тракта: прямой кишки (Youmans, 1949; Полтырев, 1955; Богач, 1961, и др.), илеоцекальной области (Джаксон, 1950), участка тонкой кишки (Loew and Patterson, 1935; Youmans and Meek, 1938; Николаева, 1957; Kock, 1959, и др.). Описано рефлекторное торможение моторики желудочно-кишечного тракта при раздражении рецепторов брюшины (Лупандина, 1949; Королева, 1960; Вяселев, 1961, и др.).

Однако механизм развития этой тормозной реакции недостаточно изучен. Ряд авторов (Полтырев, 1955; Николаева, 1957; Semba, 1954; Loew and Patterson, 1955, и др.) отрицает участие гуморального звена в эффектах торможения моторики. Другие (Youmans, 1949; Рощина, 1951; Богач, 1961) связывают эти эффекты с рефлекторным выбросом адреналина в результате раздражения интероцепторов.

Несмотря на то, что самым простым ответом на поставленный вопрос было бы определение свободного адреналина в крови в момент развития тормозных реакций, в доступной нам литературе мы не встретили подобных данных.

Поскольку выяснение этого вопроса представляет значительный интерес, нами было предпринято подобное исследование, в ходе которого данные о содержании адреналина в крови сопоставлялись с характером изменения моторики в иннервированных и денервированных петлях кишечника.

Исследование проводилось на собаках, у которых предварительно выводились три отрезка тонкого кишечника по Тири-Велла, один из них в дальнейшем денервировался (все нервы, идущие к петле и ткани брыжжейки, пересекались, а стенки сегментарной артерии и вены обрабатывались 30-процентным раствором фенола). Моторика иннервированной и денервированной петли регистрировалась баллонографически.

В тех опытах, где с целью раздражения механорецепторов кишечной стенки иннервированный отрезок кишечника подвергался дозированному растяжению, в просвет его вводился резиновый баллон объемом в 15 мл, соединенный с ртутным манометром. В контрольных опытах подобному растяжению подвергалась денервированная петля тонкого кишечника. В тех опытах, где раздражению подвергались рецепторы брюшины, в брюшную полость животного вводили 30-процентную каловую взвесь (0,15 г/кг веса).

Адреналиноподобные вещества в крови определялись по методу Шоу в модификации А. М. Утевского и М. Л. Бутом (1947). Определялись АПВ в кислой и щелочной среде, дегидроформы, суммарный адреналин и КСп. Появление в крови свободного адреналина условно констатировалось по увеличению КСп свыше двух. Пробы крови забирались до начала раздражения интероцепторов и на высоте реакции. Всего проведено 50 опытов на 21 собаке.

В 29 опытах
содержания адреналина
моторики иннервированной
при раздражении
тонкой кишки.
Во всех опытах
80—100 мм Нг
ванной петли. д.
ханорецепторов

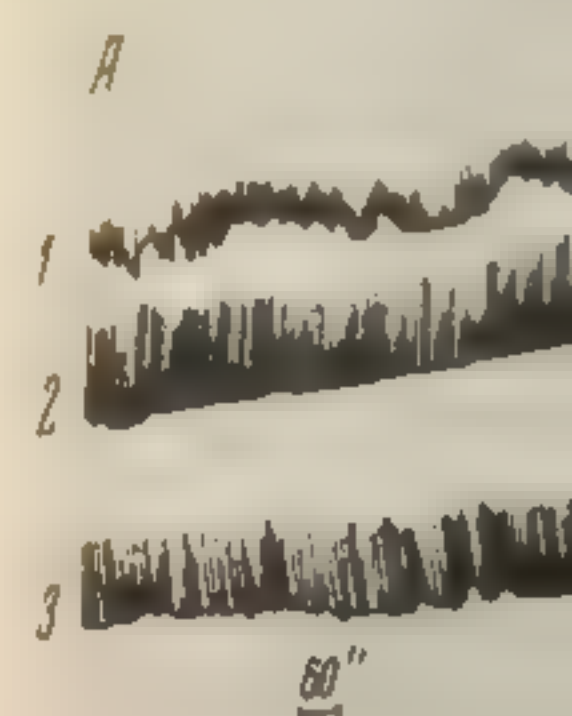


Рис. 1. Изменение мо

А — растяжение иннервированного отрезка кишечника иннервированного отрезка денервированного отрезка

отмечалось либо
торможение моторики
продолжающееся
нервированной пе
Проведенное с
веществ в крови
мент тормозной р
зался увеличенны
личение КСп в ср
статистически до
был увеличен в 17
среднем на 6,6. Та
жания суммарного
верной; не отмечен
дроформ.

В четырех опытах
кой кишки длилось
стойкое торможение
развитие клиническ
печника, однако те
чалось. Не было от

В 29 опытах первой серии проводилось сопоставление уровня содержания адреналиноподобных веществ в крови с изменениями моторики иннервированной и денервированной петель кишечника при раздражении механорецепторов иннервированного отрезка тонкой кишки.

Во всех опытах немедленно вслед за растяжением баллона до 80—100 мм Hg наблюдалось торможение моторики иннервированной петли, длящееся в течение всего срока раздражения механорецепторов кишечной стенки. Одновременно в 19 опытах

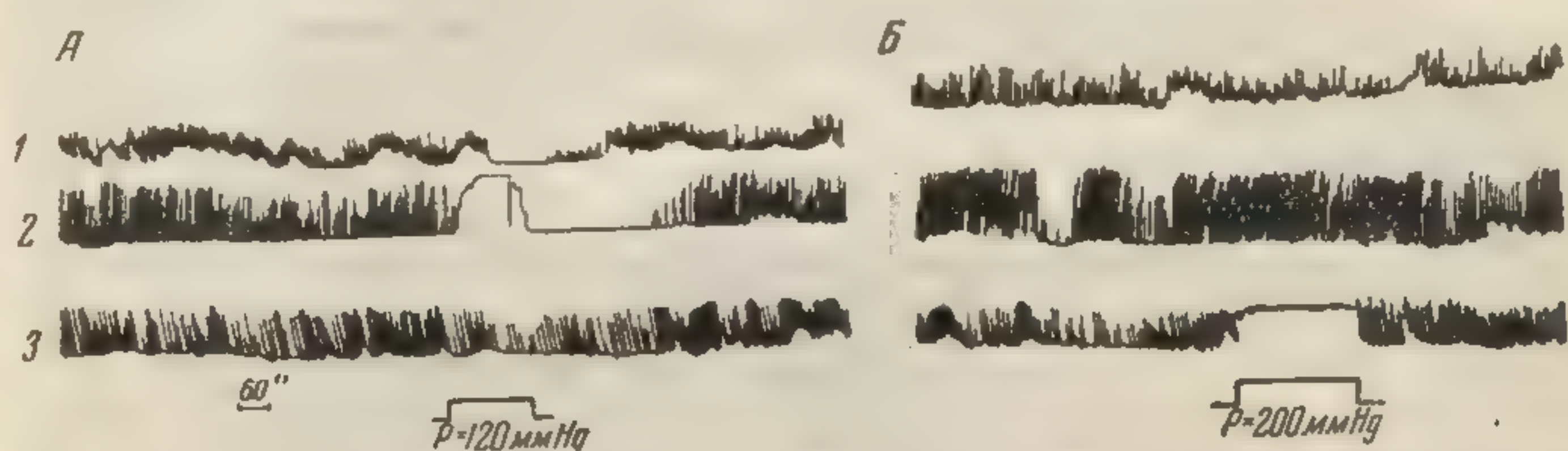


Рис. 1. Изменение моторики при раздражении механорецепторов кишечной стенки. А — растяжение иннервированного отрезка кишечника; Б — растяжение денервированного отрезка кишечника; 1 — моторика интактного тонкого кишечника; 2 — моторика иннервированного отрезка кишечника, подвергающегося растяжению; 3 — моторика денервированного отрезка кишечника; внизу — отметка величины и длительности растяжения

отмечалось либо притормаживание, либо кратковременное торможение моторики денервированной петли. Затем, несмотря на продолжающееся раздражение механорецепторов, моторика денервированной петли восстанавливалась (рис. 1, А).

Проведенное сопоставление количества адреналиноподобных веществ в крови до начала растяжения с содержанием их в момент тормозной реакции выявило, что в 21 опыте из 29 КСп оказался увеличенным. Статистическая обработка показала, что увеличение КСп в среднем от $0,8 \pm 0,17$ до $2,4 \pm 0,66$ можно считать статистически достоверным ($t = 3,38$). Суммарный адреналин статистически достоверным ($t = 3,38$). Суммарный адреналин был увеличен в 17 опытах в среднем на 7,1 и уменьшен в 11 в среднем на 6,6. Таким образом, тенденция к увеличению содержания суммарного адреналина не является статистически достоверной; не отмечено закономерных сдвигов и в содержании дегидроформ.

В четырех опытах растяжение иннервированного отрезка тонкой кишки длилось в течение 3—5 суток. При этом мы отметили стойкое торможение моторики иннервированной кишечной петли, развитие клинической картины динамической непроходимости кишечника, однако торможения денервированной петли не отмечалось. Не было отмечено и сколько-нибудь закономерных сдви-

гов ■ содержании адреналиноподобных веществ в крови этих животных.

В восьми контрольных опытах, где растяжению подвергалась денервированная петля, изменений моторики не возникало (рис. 1Б). Определение содержания адреналиноподобных веществ ■ этих опытах показало, что по сравнению с исходным КСп уменьшился в шести опытах и увеличился в одном: содержание

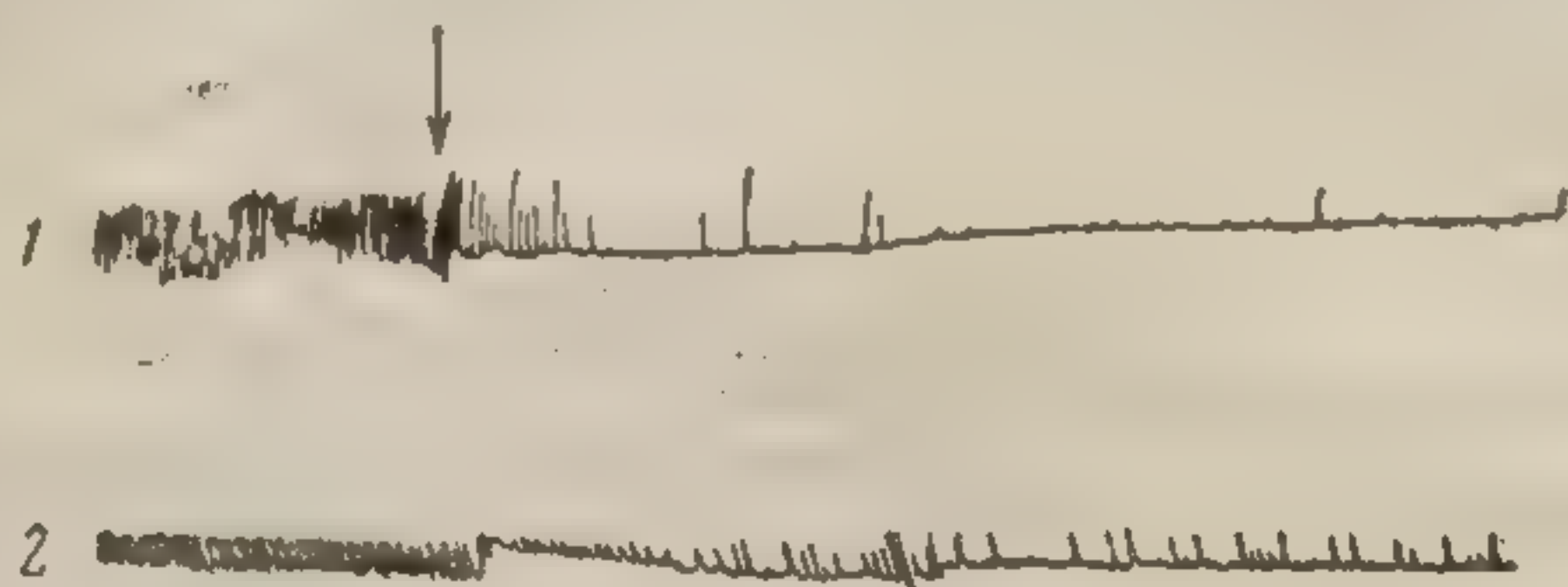


Рис. 2. Торможение моторики тонкого кишечника при раздражении интероцепторов брюшины

1 — моторика иннервированной петли; 2 — моторика денервированной петли тонкого кишечника. Стрелкой обозначен момент введения ■ брюшную полость каловой взвеси

суммарного адреналина возросло ■ пяти опытах и уменьшилось ■ трех. Подобный разброс данных был отмечен и в содержании дегидроформ. Таким образом, в контрольных опытах закономерных сдвигов ■ содержании адреналиноподобных веществ отмечено не было.

В 13 опытах второй серии сопоставлялись изменения содержания адреналиноподобных веществ в крови с изменениями моторики в иннервированной и денервированной петлях кишечника при раздражении интероцепторов брюшины. Во всех этих опытах немедленно вслед за введением ■ свободную брюшную полость каловой взвеси мы отмечаем стойкое торможение моторики как иннервированной, так и денервированной кишечной петли (рис. 2). Пробы крови забирались до раздражения, непосредственно вслед за раздражением рецепторов брюшины ■ через час после введения каловой взвеси. Непосредственно вслед за раздражением КСп увеличился ■ среднем на 9,7, причем в ряде опытов он достигал необычно высоких цифр (6, 18, 23). Суммарный адреналин в шести опытах увеличился в среднем на 9,1, в двух опытах уменьшился в среднем на 2,5. В пробах крови, взятых через час после введения каловой взвеси, ни увеличения КСп, ни роста суммарного адреналина отмечено не было.

Примененная нами методика одновременной регистрации моторики иннервированной и денервированной петель тонкого кишечника позволяет дифференцировать роль нервных и гуморальных факторов в наблюдающихся реакциях. Так, мы можем кон-

статировать, что
роли в торможении
механорецепт
вует кратковремен
петли и восстанов
раздражение меха
жением рецептор
ственную роль с са
можение моторики
денервированной п

Однако применение
природе гуморальн
ви адреналиноподо
идентичны ли эти т

В первой серии с
жительно: кратковр
ной петли, по-видим
налина. Об этом сви
личение КСп, совпа
реакции.

Во второй серии
ательно. Стойкое т
сохраняется и посл
веществ приходит к
ные факторы тормо
ловом перитоните е
не удается.

На основании по
основные выводы:

1. В торможении
ся при раздражении
шечной петли, извест
алина. Однако этот ф
2. Торможение мо
брюшины при экспе
тельной мере опреде
эти факторы, по-види
веществами.

Богач Г. П. Механизм
шечника. Киев, 1961.
Васелев Р. А. Казанск.
Джаксон И. М. Рефлек
желудка. Автореф. канд
Королева Н. А. Труды
1960, стр. 369.
Луцкая Е. В. Бюл.

статировать, что гуморальный фактор не играет существенной роли в торможении моторики, наблюдающемся при раздражении механорецепторов кишечной стенки. Об этом свидетельствует кратковременность торможения моторики денервированной петли и восстановление моторики, несмотря на продолжающееся раздражение механорецепторов. Напротив, в опытах с раздражением рецепторов брюшины гуморальный фактор играет существенную роль с самого начала патологического процесса: торможение моторики выражено как в иннервированной, так и в денервированной петле.

Однако примененная методика оставляет открытым вопрос о природе гуморальных факторов. Определение содержания в крови адреналиноподобных веществ позволило ответить на вопрос, идентичны ли эти тормозные факторы адреналину.

В первой серии опытов на этот вопрос удалось ответить положительно: кратковременное торможение моторики денервированной петли, по-видимому, связано с появлением свободного адреналина. Об этом свидетельствует статистически достоверное увеличение КСп, совпадающее по времени с развитием тормозной реакции.

Во второй серии опытов на этот вопрос следует ответить отрицательно. Стойкое торможение моторики денервированной петли сохраняется и после того, как содержание адреналиноподобных веществ приходит к исходным цифрам. Таким образом, гуморальные факторы торможения моторики при экспериментальном каловом перитоните есть, но идентифицировать их с адреналином не удается.

На основании полученных данных можно сделать следующие основные выводы:

1. В торможении моторики тонкого кишечника, развивающемся при раздражении механорецепторов стенки изолированной кишечной петли, известную роль играет и выброс свежего адреналина. Однако этот фактор не является ведущим.

2. Торможение моторики, вызванное раздражением рецепторов брюшины при экспериментальном каловом перитоните, в значительной мере определяется гуморальными факторами. Однако эти факторы, по-видимому, не являются адреналиноподобными веществами.

Л и т е р а т у р а

- Богач Г. П. Механизм нервной регуляции моторной функции тонкого кишечника. Киев, 1961.
- Вяселев Р. А. Казанск. мед. журн., 1961, № 2, 43.
- Джаксон И. М. Рефлекторные связи плеоцекальной области кишечника и желудка. Автореф. канд. дисс. Л., 1950.
- Королева Н. А. Труды конф. по пробл. физиол. и патол. пищевар. Иваново, 1960, стр. 369.
- Лупандина Е. В. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1949, 27, 2, 84.

- Николаева Г. В. О функциональных взаимоотношениях между некоторыми отделами желудочно-кишечного тракта ■ норме ■ патологии. Автореф. дисс. докт., Иваново, 1957.
- Полтырев С. С. О рефлекторных нарушениях функций внутренних органов. М., Медгиз, 1955.
- Рощина Н. А. Интероцепторные влияния с кишечника на секреторную деятельность желудка. Автореф. канд. дисс. Иваново, 1951.
- Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
- Kock N. Acta physiol. Scand., 1959, 7, suppl. 164.
- Loew E. R. and Patterson T. L. Amer. J. Physiol., 1935, 113, № 1.
- Youmans W. B. Nervous and neurohumoral regulation of intestinal motility. N. Y.—London, 1949.
- Youmans W. B. and Meek W. Amer. J. Physiol., 1938, 124, 470.
- Semba T. J. Med. Sci., 1954, 2, № 4, 323.

Катехоламины и вещества со свойствами продуктов их окисления в животном организме

Канд. биол. наук **В. О. Осинская**

Отдел биохимии (руководитель — канд. биол. наук В. О. Осинская)
Украинского института экспериментальной эндокринологии
(дир. — канд. мед. наук С. В. Максимова)

В процессе эволюции животных выработались замечательные механизмы, которые включаются центральной нервной системой в общую систему регуляции обмена веществ и жизнедеятельности.

Некоторые из этих механизмов лежат ■ основе адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы, участвующей в поддержании постоянства внутренней среды, создании оптимальных условий для деятельности различных органов, приспособлений их обмена к изменяющимся условиям среды, состоянию «напряжения», борьбе с вредящими воздействиями и патологическими состояниями.

Гормоны-медиаторы — более мягко действующий норадреналин (НА) и резко мобилизующий резервные возможности организма адреналин (А) — играют основную роль в химизме медиации симпатической нервной системы: они воспроизводят почти все ее эффекты. Однако до настоящего времени малоизвестно, каким образом осуществляется это действие, какие биохимические процессы лежат в основе этих функций, каким образом относительно простые структуры катехоламинов (КА) оказывают столь многообразное действие на организм животных ■ человека.

На основании многолетних исследований А. М. Утевского и его сотрудников, а также данных литературы, была выдвинута

гипотеза (Утевский, 1944) о том, что действует не только сама неизменная структура гормона и медиатора, но и те продукты, которые образуются на различных путях их обмена.

В связи с этими представлениями особое значение приобретает изучение возможных превращений А и НА как вне организма, так и в обмене веществ различных органов и тканей.

Хорошо известно, как легко окисляется А в пробирке по так называемому «хиноидному» пути, с образованием красных хинонов — дегидроадреналина (ДА) и адренохрома (АДХ), а затем флюоресцирующего соединения — адренолютина (АЛ). Характерными фармакологическими свойствами А, как введенного извне, так и выделяющегося из надпочечников, эти вещества не обладают. Они не ускоряют сокращений сердца, не вызывают перераспределения крови, не повышают артериального давления, не влияют на мобилизацию запасов гликогена, а следовательно и на уровень сахара крови. Вместе с тем некоторые свойства А проявляются и при действии этих продуктов. Так, усиление окислительных процессов в тканях характерно не только для А, но и для ДА, который катализирует окисление аминокислот, а также для АДХ, катализирующего окисление молочной и яблочной кислот. АДХ, как и А, восстанавливает возбудимость утомленных симпатических нервов и мышцы и ее работоспособность, усиливает резистентность капилляров и т. д.

В связи с диссоциацией свойств А в продуктах его превращения возникла мысль о возможности использования их как лечебных препаратов, которые обладали бы теми его свойствами, которые в данном случае необходимы, и утратили бы нежелательные свойства. Так, АДХ широко используется во Франции и Бельгии для осушения операционного поля и лечения некоторых форм геморрагий в связи с тем, что увеличивает резистентность капилляров, но не возбуждает, как А, сердечно-сосудистую деятельность, не повышает артериального давления. АДХ пытаются применить для повышения работоспособности диабетиков, так как он снимает утомление, обладает свойствами ингибиторов инсулиназы и способствует отложению гликогена. НА — прекрасное противошоковое средство.

В очень больших дозах АДХ и АЛ являются галюциногенами. Введенные в желудочки мозга или внутривенно, они, как и КА, вызывают негативизм, ступор, кататонию. Наблюдаемые при этом симптомы напоминают явления, описанные в клинике шизофрении, в связи с чем Осмонд и Хоффер (см. Hoffer, 1960) выдвинули так называемую «адренохромную» гипотезу шизофрении — нарушение обмена А на стадии АДХ.

Однако хиноидный путь окисления КА (дающий *in vitro* начало таким высокоактивным соединениям) в организме животных и человека оставался недоказанным и ни один из промежуточных продуктов окисления обнаружен не был.

Общепризнанными считаются следующие пути превращения КА в организме: 1) метоксилирования; 2) аминоксидазного окисления; 3) образования эфиров серных и глюкуроновых кислот. В результате этих превращений возникают малоактивные соединения и таким образом механизмы действия А и НА остаются неясными.

В литературе (King, 1962) имеются указания на то, что эти пути обмена КА не исчерпывают всех возможных превращений их в организме животных. Небольшая часть введенных КА исчезает по неизвестному пути.

Учитывая это, а также данные, свидетельствующие, что в действии А и продуктов его окисления видны некоторые черты сходства, мы считали возможным в качестве рабочей гипотезы пользоваться предположением о возможности превращения КА в организме животных и по так называемому «хиноидному» пути.

При разработке подходов и методов изучения обмена КА в тканях животных мы имели ввиду следующие соображения:

I. Гипотезу о возможности «хиноидного» пути окисления КА, для проверки которой нами был разработан метод определения промежуточных продуктов их превращения — АДХ, АЛ.

II. Возможность существования различных связей КА и веществ со свойствами продуктов их окисления (ПО) с различными структурами клетки — ее белками, липидами, нуклеотидами и т. д. Поэтому осаждение белков проводилось: 1) щадящими осадителями белков: а) этанолом (снимающим водную их оболочку) и б) КСl-бутанол-этанолом (расщепляющим липидные связи) и 2) необратимокоагулирующими осадителями белков — трихлоруксусной кислотой, которая экстрагирует не только свободные КА, но и КА, связанные с белковыми структурами клетки.

III. Зная свойства АДХ и АЛ, мы не могли предположить возможности накопления их свободных форм, так как это привело бы к перевозбуждению и галюцинациям, чего в норме не наблюдается. Исходя из структуры АДХ и АЛ, можно было думать о наличии в тканях их метоксисоединений, индоксилсерных и глюкуроновых эфиров, а возможно и эфиров фосфорной кислоты. Для проверки этого предположения мы проводили кислотный гидролиз и другие способы обработки.

Изучался обмен КА в сердце, скелетной мышце, печени, почке и мозге разработанным нами (Осинская, 1957, 1961) дифференциальным флюориметрическим методом. В тканях осаждались белки указанными выше осадителями. Дальнейшая очистка исследуемых веществ проводилась путем адсорбции их на гидроокиси алюминия, отмывки и элюции. Различные порции элюата обрабатывались дифференциально так, чтобы в каждой из них перевести в флюоресцирующий продукт А, НА и АДХ и АЛ. Затем проводилась флюориметрия или распределительная хроматография на бумаге.

При исследовании
выяснилось, что в
ное количество КА
экстрактах их мен
различные формы
Вещества со свой
ния КА, так называ
ресцировать в ульт
ствии антиоксиген
экстрагировались
качественно. Мы ус
емую этанолом — Г
хлоруксусной кисло
Оказалось, что
количества почти
мышце. ПО-3 адсор
щаются в флюорес
и АЛ и АДХ, но бе
лотами, иодом, аце
ПО-1 и ПО-2 на
в небольших колич
■ скелетной мышц
редко. По ряду сво
га и от АЛ, одного
которые могут обра
Условия адсорбции
бильность (в отно
ко сходны, что веще
методом как АЛ. Г
димых совместно с
хроматографии на
ных после соответс
обнаруживаются в
АЛ и АДХ, таким
должаются, так как
Для выяснения
а также для провер
мы исследовали со
введения АДХ (иод
ПО-1 и ПО-2, что у
(или образовавшийс
с другой стороны, чт
ными тканями.
Чтобы изучить об
внутривенно в разли
протяжении нескольк

При исследовании тканей контрольных intactных кроликов выяснилось, что разные осадители белков экстрагируют различное количество КА. В этаноловых и КСl-бутанол-этаноловых экстрактах их меньше, чем в трихлоруксусных, что указывает на различные формы связи КА с тканевыми структурами органов.

Вещества со свойствами продуктов «хиноидного» пути окисления КА, так называемые ПО (способные, как и АЛ и АДХ, флюоресцировать ■ ультрафиолете яблочно-зеленым светом ■ присутствии антиоксигена — аскорбиновой кислоты и щелочи), тоже экстрагировались по-разному не только количественно, но и качественно. Мы условно обозначили часть фракции, экстрагируемую этанолом — ПО-1, КСl — бутанол-этанолом — ПО-2 и трихлоруксусной кислотой — ПО-3.

Оказалось, что фракция ПО-3 обнаруживается в небольших количествах почти во всех тканях, больше всего ее в скелетной мышце. ПО-3 адсорбируются на гидроокиси алюминия и превращаются ■ флюоресцирующее соединение в тех же условиях, что и АЛ и АДХ, но более стабильны (в отношении обработки кислотами, иодом, ацетоном и т. д.).

ПО-1 и ПО-2 найдены в скелетной мышце, печени и почке тоже в небольших количествах (их так же, как и ПО-3, больше всего ■ скелетной мышце); ■ сердце и мозге они обнаруживаются редко. По ряду свойств ПО-1 и ПО-2 не отличаются друг от друга и от АЛ, одного из основных промежуточных соединений, которые могут образоваться при «хиноидном» окислении КА. Условия адсорбции, возникновения флюоресценции, большая лабильность (в отношении указанных выше воздействий) настолько сходны, что вещества эти определяются тригидроксииндоловым методом как АЛ. Предварительные данные исследований, проводимых совместно с А. С. Василенко методом распределительной хроматографии на бумаге, указывают, что на элюатах, полученных после соответствующей обработки скелетной мышцы и мочи, обнаруживаются вещества с R_f , близкими к тем, которые дают АЛ и АДХ, таким же образом обработанные. Исследования продолжаются, так как разделение пятен еще нечеткое.

Для выяснения способности органов аккумулировать АДХ, а также для проверки метода определения АДХ и АЛ в тканях, мы исследовали содержание этих веществ после внутривенного введения АДХ (иодадренохрома). Мы нашли в сердце, скелетной мышце, печени, почках и моче в увеличенном количестве ПО-1 и ПО-2, что указывает, с одной стороны, на то, что АДХ (или образовавшийся из него АЛ) открывается в этих фракциях, с другой стороны, что АДХ может аккумулироваться определенными тканями.

Чтобы изучить обмен экзогенных КА, мы также вводили их внутривенно в различных дозировках однократно и повторно на протяжении нескольких дней.

После внутривенного введения А и НА очень быстро (в течение нескольких минут) исчезают из крови и накапливаются в сердце. Повторные инъекции КА через небольшие промежутки времени приводят к еще большему накоплению их в сердце. Причем наблюдалось, что после введения НА иногда не только увеличивается его количество, но и появляется А и, наоборот, после инъекции А нарастает не только количество этого гормона, но и НА. Обнаруживались КА также в почках, в моче. В других исследованных тканях закономерных изменений мы не наблюдали. Не обнаружено заметных изменений и свободных ПО, иногда только отмечались большие количества в печени. Если же повторные введения КА проводить на протяжении нескольких дней, то обычно не только не наблюдалось пропорционального увеличения количества КА в сердце, а иногда даже отмечалось его уменьшение.

Изучался также обмен КА при состоянии «напряжения», при некоторых вредных воздействиях и экспериментальных патологиях. Чаще всего наблюдалось сначала возбуждение, а потом истощение симпато-адреналовой системы.

Так, при экспериментальном тиреоидиновом токсикозе, в первом периоде воздействия тиреоидина обмен КА находился в пределах нормы, а иногда в надпочечниках и сердце содержание их было большим. При срыве компенсаторных процессов в тяжелом предсмертном состоянии количество КА резко падает, исчезает также ПО-3.

Аналогичные данные наблюдались А. М. Бару при аллоксановом диабете. При коронароспазме и миокардите, развивающемся после введения больших доз питуитрина, также падает содержание НА в сердце.

Обмен КА изменялся не только количественно, но и качественно: при экспериментальном тиреоидиновом токсикозе и миокардите у животных, находившихся в очень тяжелом состоянии, иногда в сердце появлялся «аварийный» гормон А, в надпочечниках — НА, а в печени или сердце обнаруживались большие, чем в норме, количества ПО-1 и ПО-2.

При изучении обмена КА в организме животных мы столкнулись со сложными и не всегда понятными явлениями — иногда обнаруживался большой, казалось бы незакономерный, приrost изучаемых веществ, а других случаях этого не наблюдалось. Нам кажется, что это связано со сложностью путей превращения гормонов-медиаторов в различных тканях животного организма, зависимостью этих путей от ряда еще не изученных условий и факторов регуляции, а также с лабильностью промежуточных соединений и многообразием образуемых ими связей с другими веществами.

Вместе с тем мы полагаем, что наши исследования, обнаружившие в тканях ПО (очень близкие по своим свойствам к АЛ)

и выявившие
физиологическ
менением обм
и А и НА. го
превращения
процессы окис
Дальнейши
дуктов и выя
нами в настоя

Осинская В. С.
Осинская В. С.
раты секцион
Утевский А. М.
Hofier A. Disc
King C. T. C. M
Discuss., p. 12

Функциональн

Укра

В проблеме
импульсов все
ния химическо
скую динамику
функционально
Представлен
в основных жиз
ляции (Энгельс
Коштоянц, 1951)
патических нерв
вания) медиатор
турами эффектор
ских и химическ
механизме дейст
скими рецепторам
добное представл
(Furchgott, 1959; M

и выявившие сдвиги в количестве этих веществ при некоторых физиологических и патологических состояниях (связанных с изменением обмена КА), а также при введении АДХ, а иногда и А и НА, говорят в пользу того, что среди различных путей превращения КА в животном организме, могут иметь место и процессы окисления по «хиноидному» пути.

Дальнейшие исследования по идентификации полученных продуктов и выяснению их функционального значения проводятся нами в настоящее время.

Литература

- Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 3.
Осинская В. О. В кн.: V Международный биохимический конгресс. Рефераты секционных сообщений, т. 1, 1961, 554.
Утевский А. М. Усп. соврем. биол., 1944, 18, 2.
Hoffer A. Diseases of the Nervous System, 1960, 21, 2, 79.
King C. T. C. Man's Dependence Earthly Atmosphere. N.-Y., 1962, p. 117; Discuss., p. 126 (Elemadjan).

Функциональное значение комплексирования норадреналина с белками сердца

Канд. биол. наук *М. П. Барц*

Украинский институт экспериментальной эндокринологии
(дир. — канд. мед. наук С. В. Максимов)

В проблеме химической медиации симпатических нервных импульсов все еще остается невыясненным механизм включения химического фактора нервного возбуждения в биохимическую динамику процессов, через которые осуществляется его функциональное действие.

Представления современной биохимии о роли белковых тел в основных жизненных процессах, в частности в нервной регуляции (Энгельгардт и Любимова, 1939; Утевский, 1937; Коштоянц, 1951), заставляют думать о значении в передаче симпатических нервных импульсов взаимодействия (комплексирования) медиатора-норадреналина (НА) с определенными структурами эффекторного органа, приводящего к изменению физических и химических свойств последних. Утверждение о таком механизме действия медиаторов, о их соединении со специфическими рецепторами было высказано О. Леви (Loewi, 1953). Подобное представление широко распространено в фармакологии (Furchgott, 1959; Nickerson, 1959).

В сердце кроликов нами был обнаружен связанный белком НА и получены данные, позволившие предположить, что протеидизация химического фактора возбуждения симпатических нервов является существенным моментом медиации их импульсов (Барц, 1952, 1957).

В настоящее время накапливается все больше данных о связывании, аккумуляции НА определенными структурами тканей (Axelrod, 1962; Bugack, 1962; Euler, 1956; Euler, Lishajko, 1961; Iversen, Whittly, 1962; Kirshner, 1962; Hift, 1962).

Однако обычно эти данные трактуются как показатели инактивации ■ резервирования экзогенного и эндогенного медиатора. При рассмотрении же симпатической импульсации внимание исследователей по-прежнему акцентируется на освобождении НА нервными окончаниями. Вопрос о взаимодействии освобожденного НА с определенными тканевыми структурами как о механизме включения его в биохимическую динамику эффекторных органов все еще остается открытым.

В результате проведенных нами исследований показано, что фракция связанного с белками НА может быть выявлена: 1) по разнице между его содержанием в трихлоруксусном и сернокислоаммонийной экстрактах, 2) прямым определением в трихлоруксусном экстракте из ткани, отмытой от свободного НА. Обнаружено, что обычно НА комплексирован с трудно растворимыми белками сердца. Эти белки экстрагируются с так называемыми «структурными-П» белками (Сент-Дьерди, 1947) и миостроминами Данилевского. Условия экстракции позволяют говорить о прочном химическом связывании НА с белками. При денатурации последних (кислотной, тепловой) НА освобождается. Связанный НА неоднороден. Часть его удаётся перевести в раствор в связанном с белком состоянии, воздействуя на ткань 8% KCl, который не извлекает НА, но способствует его экстракции (боратым буфером). Наличие комплексов НА с белком в полученных таким образом боратных экстрактах подтверждено спектрофотометрически; обнаружена зависимость между оптической плотностью, отнесенной к единице белка, и концентрацией НА. При некоторых условиях (см. ниже) наблюдалось появление менее прочно связанной фракции НА (либо комплексирование его с водорастворимыми белками).

Ранее нами было показано, что содержание связанного белком НА зависит от функционального состояния нервной системы (Барц, 1957). При стимуляции шейных симпатических нервов кролика (электрическим током), усиливающей сокращения сердца, обнаруживалась большая протеидизация в нем НА. Неэффективные раздражения (в условиях наркоза) не приводили к такому сдвигу. Изменения в содержании протеидизированного НА обнаружены при хроническом раздражении шейного симпа-

тического узла и при изменении п состоянии нервной системы, вызванном кастрацией.

Получен ряд данных, свидетельствующих о влиянии на протекание медиации НА в сердце гормонов коры надпочечников (Барц, 1955, 1957), наличие которых, как известно, является необходимым условием нормальной реакции органов на воздействие симпатических нервов («пермиссивное» значение гормонов коры надпочечников для функций симпатической нервной системы) (Сперанская-Степанова, 1940; Ingl, 1956; Ramey, Goldstein, 1957).

На изолированном сердце кролика показана зависимость между действием НА на силу сокращений сердца и соотношением в его тканях свободного и связанного белком НА. В сердцах, исследованных на высоте физиологического эффекта, полученного при введении НА (усиление сокращений), обнаруживалось большее содержание связанного водонерастворимыми белками НА и относительное уменьшение содержания его свободной формы. В опытах, в которых функциональное действие НА блокировалось введением гидергена, такое изменение в соотношении фракций НА не отмечалось. В этом случае действие введенного НА на сокращения сердца не проявлялось, несмотря на накопление свободной формы НА.

Следовательно, функциональное проявление действия медиатора было сопряжено не с освобождением, а со связыванием его определенными белковыми структурами.

В ряде исследованных нами изолированных сердец кроликов реакция на введение НА отличалась от обычной, свидетельствуя, как нам кажется, о чрезмерном возбуждении. В этих сердцах наблюдались качественные изменения в связывании НА: при высоком содержании комплексов НА с нерастворимыми белками появляется фракция, отличающаяся меньшей прочностью связей, либо локализованная в растворимых белках.

Сопряженное с усилением сокращений сердца увеличение концентрации комплексов НА с нерастворимыми белками наблюдалось при всех исследованных симпатикотропных воздействиях: введение НА, адреналина, никотина. Средние сдвига в сторону связанного белками НА были близкими и составляли 1,3—1,5 мкг в сердце. Требуется решение вопроса о том, не является ли это количественным выражением значения в медиации импульсов взаимодействия химического фактора возбуждения с небольшим числом реактивных групп (небольшой массой белка). Это предположение согласуется с представлением о величине граничных образований, через которые осуществляется процесс медиации импульсов симпатических нервов. В связи с этим следует думать, что в медиацию вовлечена лишь часть обнаруживаемых в сердце комплексов НА с белком и возможна их дифференциация на резервные и функциональные формы.

Нам кажется, что дальнейшее изучение комплексования НА с белком является необходимым путем к раскрытию механизма действия симпатических нервов, к выяснению вопроса о функциональном значении изменений в содержании медиатора, обнаруживаемых при различных состояниях организма ■ норме и, в особенности, при патологии.

Литература

- Барц М. П. Научная сессия УИЭЭ. Тез. докл. Харьков, 1952, стр. 9.
Барц М. П. Научн. сессия УИЭЭ. Тез. докл. Харьков, 1955, стр. 14.
Барц М. П. Биохимия, 1957, 22, 4, 677.
Барц М. П. Проблемы эндокринол. и гормонотерапии, 1957, 3, 2, 33.
Барц М. П. Проблемы эндокринол. и гормонотерапии, 1960, 6, 1.
Данилевский А. Я. Физиологический сборник, 1891, 2, стр. 141.
Коштойац Х. С. Белковые тела. Обмен веществ ■ нервная регуляция. М., Изд-во АН СССР, 1951.
Сент-Дьерди А. О мышечной деятельности. М., 1947.
Сперанская-Степанова Е. Бюлл. экспер. биол. и медиц., 1940, 10, 144.
Утевский А. М. В кн.: Доклады на VI съезде физиол., биохим., фармакол., 1937, стр. 103.
Энгельгардт В. А. ■ Любимова М. П. Биохимия, 1939, 4.
Axelrod J. Ann. Internal. Med., 1962, 56, 6, 960.
Burack W. R. Biochem. Pharmacol., 1962, 9, 85.
Euler von. Nature, 1956, 177, 44.
Euler U. S. von Lishajko F. Acta physiol. scand., 1961, 51, 348.
Furchgott R. F. Pharmacol. Revs., 1959, 11, 2, 429.
Hift H. Nature (Engl), 1962, 196, 4855, 678.
Ingl D. S. Pediatrics, 1956, 17, 407.
Iversen L. L., Whitby L. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 1962, 19, 2, 355.
Kirshner N. Science, 1962, 135, 3458, 107.
Loewi O. Symposium on neurochem. transmission. Physiol. Soc. of Philadelphia, 1953.
Nickerson M. Pharmacol. Revs., 1959, 11, 2, 1443.
Ramey E. R., Goldstein M. S. Physiol. Revs., 1957, 37, 155.

Исследования роли моноаминоксидазы в окислении катехоламинов и других ароматических аминов

Канд. мед. наук **П. А. Калиман**

Кафедра биохимии (зав. — член-корр. АН УССР проф. А. М. Утевский)
Харьковского мединститута (ректор — доц. В. А. Задорожный)

В связи с изучением вопроса о роли катехоламинов и ряда симпатомиметических аминов ■ механизмах нейрогуморальной регуляции, ■ последние годы возрос интерес к исследованию процессов их инактивирования ■ организме. Инактивирование сим-

патомиметических аминов в организме может осуществляться несколькими путями: связыванием с отдельными белками и клеточными органоидами, соединением с серной и глюкуроновой кислотами, частичным выделением почками в неизменном состоянии. Но основной путь инактивирования всех биогенных аминов состоит в их окислительном дезаминировании при участии фермента моноаминоксидазы (МАО). Процессы протеидизации симпатомиметических аминов и связывания с клеточными органоидами можно рассматривать не только как временное их инактивирование. Работами А. М. Утевского и сотрудников показано, что протеидизация катехоламинов может быть связана и с включением их в другие физиологические функции.

До сих пор не известен объем аминоксидазного окисления отдельных катехоламинов. В опытах *in vitro* адреналин и норадреналин дезаминируются МАО в значительно меньшей степени, чем тирамин (Blaschko et al., 1937). Аксельрод (Axelrod, 1957, 1959) и другие показали, что катехоламины, метилированные в мета-положении, более интенсивно окисляются МАО, чем нативные катехоламины. Поскольку установлено существование в тканях животных фермента, катализирующего процессы метаметилирования адреналина и норадреналина, МАО стали отводить косвенную роль в инактивировании катехоламинов.

Некоторые новые данные о роли МАО в окислении катехоламинов были получены при изучении влияния ингибиторов МАО на содержание катехоламинов в различных органах. Рядом авторов было высказано предположение, что в сердце и мозге адреналин и норадреналин инактивируются в основном при участии МАО, тогда как в других органах существуют иные механизмы инактивирования (Weil-Malherbe et al., 1961). Следует также иметь в виду, что адреналин во многих органах может подвергаться процессам хиноидного окисления (Утевский, Осинская, Калиман, 1961).

В настоящей работе приводятся данные об окислении различных аминов препаратами МАО, полученными из печени взрослых и новорожденных кроликов, а также о влиянии некоторых ингибиторов на окисление адреналина.

Препаратами МАО служила фракция ядер и митохондрий печени, промытая 0,3 М раствором KH_2PO_4 и дистиллированной водой. Активность МАО определяли манометрически по количеству потребленного O_2 при инкубировании в аппарате Варбурга препарата фермента с соответствующим субстратом в 0,24 М фосфатном буфере pH 7,4 в атмосфере O_2 при 38° и по образовавшемуся в процессе реакции аммиаку или метиламину. Отсчет потребляемого O_2 производился через каждые 15 мин. в течение 60 мин. инкубирования.

На рис. 1 представлены данные об активности МАО печени взрослых кроликов, рассчитанной по потреблению O_2 (через каж-

дые 15 мин. в течение 60 мин.), при окислении тирамина (1), бензиламина (2), адреналина (3), норадреналина (4) и серотонина (5). Наиболее активно препараты MAO печени окисляют тирамин. Бензиламин окисляется медленнее. Еще менее активно окисляются адреналин, норадреналин и серотонин. Отмечено,

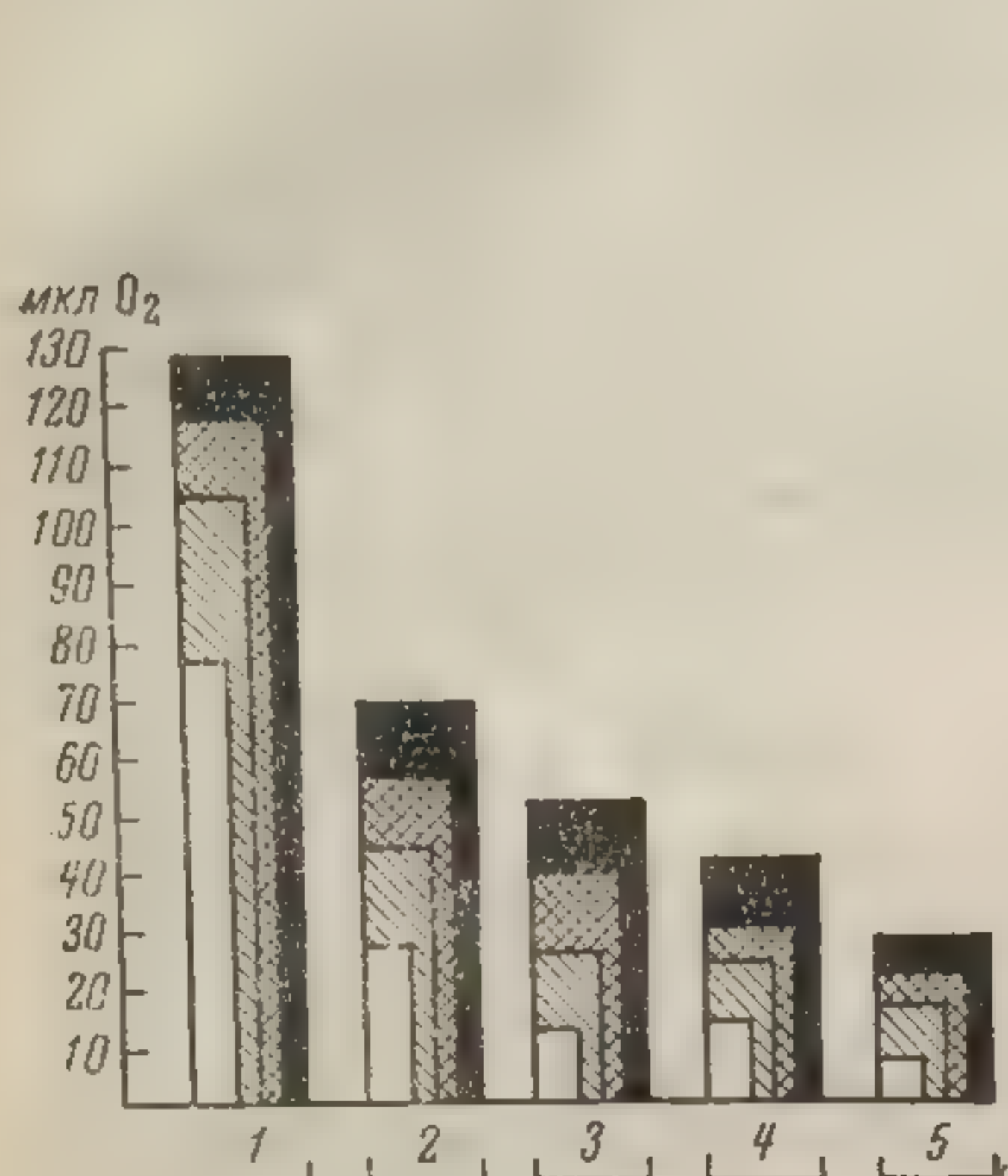


Рис. 1. Активность препаратов моноаминоксидазы печени взрослых кроликов

1 — по отношению к тирамину; 2 — бензиламину; 3 — адреналину; 4 — норадреналину; 5 — серотонину. Белые столбики — 15 мин. инкубирования; столбики с косой штриховкой — 30 мин. инкубирования; столбики с крестообразной штриховкой — 45 мин. инкубирования; темные столбики — 60 мин. инкубирования

что количество метиламина, образовавшееся при окислении адреналина препаратами MAO, значительно меньше теоретически рассчитанного по уравнению дезаминирования при участии всего потребленного O₂. При окислении тирамина количество образовавшегося аммиака соответствует теоретически рассчитанному. Это свидетельствует о том, что при окислении адреналина не весь O₂ участвует в реакции дезаминирования, а часть его вовлекается в побочные реакции окисления. При окислении адреналина в этих условиях опыта наблюдается образование меланиноподобных соединений, которые обычно накапливаются при ферментативном хиноидном и автокаталитическом окислении адреналина. Особенно заметен этот феномен при инкубировании

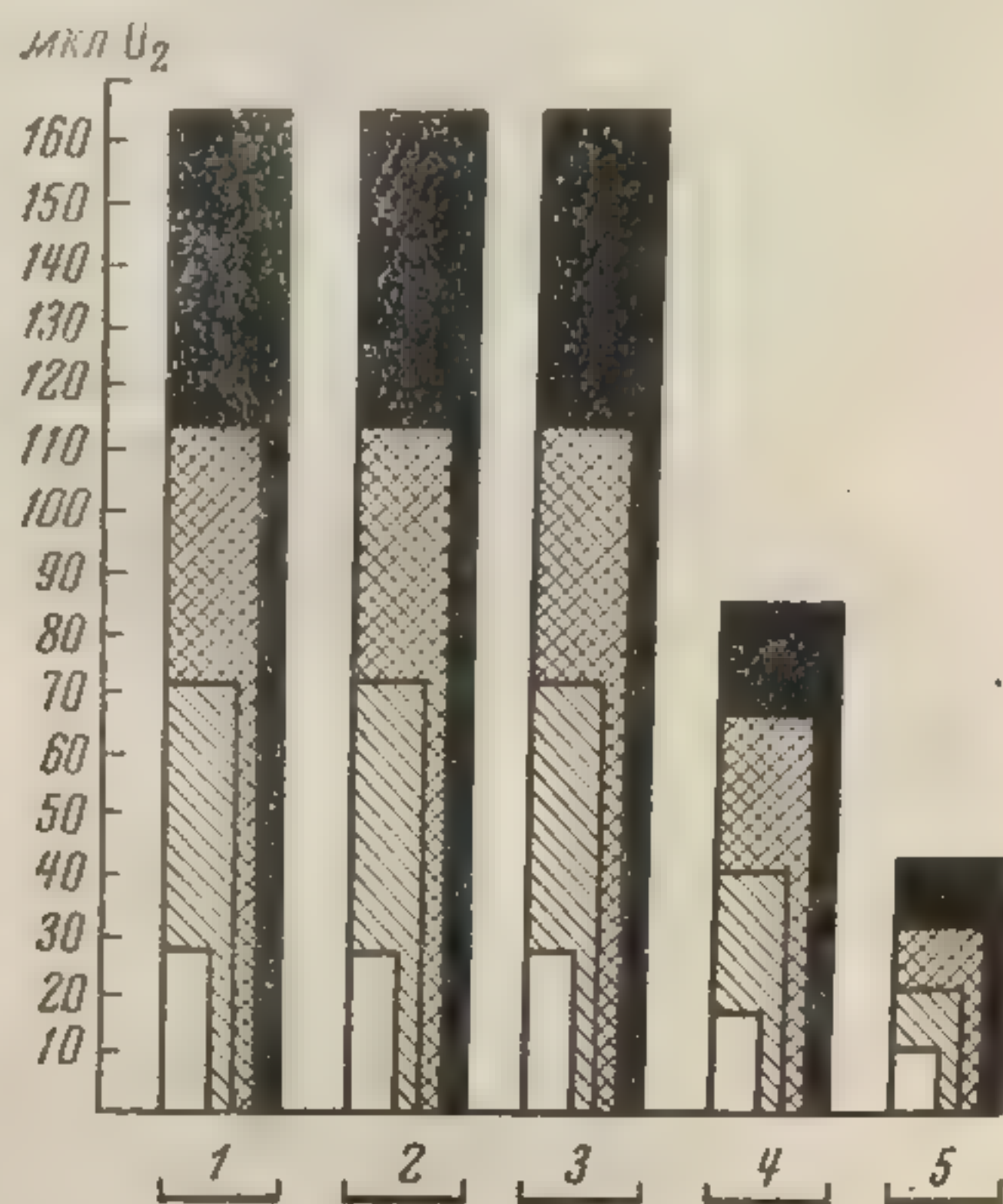


Рис. 2. Потребление кислорода при окислении адреналина препаратами моноаминоксидазы печени новорожденных кроликов в норме (1), под влиянием цианида (2), ипразида (3), фенилгидразина (4) и семикарбазида (5)

Обозначения времени инкубирования те же, что и на рис. 1

адреналина с препаратами МАО, полученными из печени новорожденных кроликов.

Отмечены некоторые отличия во влиянии ипразида, семикарбазида и фенилгидразина на окисление адреналина препаратами МАО, полученными из печени взрослых и новорожденных кроликов. Сопоставлялось также влияние цианида на этот процесс. Установлено, что ипразид, являющийся сильным ингибитором МАО, и цианид, блокирующий хиноидное окисление адреналина металлосодержащими ферментами, не оказывают влияния на потребление O_2 при окислении адреналина препаратами МАО печени новорожденных кроликов, а фенилгидразин, и особенно семикарбазид, значительно уменьшают потребление O_2 (рис. 2). В случае окисления адреналина препаратами МАО печени новорожденных кроликов в присутствии семикарбазида не происходит образования меланинов, а накапливаются интенсивно-красные продукты окисления типа адренохрома.

При окислении адреналина в присутствии препаратов МАО печени взрослых кроликов цианид не оказал влияния на потребление O_2 , а ипразид значительно затормозил потребление O_2 в течение первых 30 мин. инкубирования, а в дальнейшем потребление O_2 нарастало и одновременно появлялись меланиноподобные соединения. Уменьшение потребления O_2 в первые 30 мин. инкубирования при окислении адреналина препаратами МАО печени взрослых кроликов в присутствии ипразида свидетельствует об участии МАО в окислении адреналина в начале инкубирования. В дальнейшем, по-видимому, идет самоокисление адреналина. Фенилгидразин заметно уменьшает потребление O_2 при окислении адреналина препаратами МАО печени взрослых кроликов. Фенилгидразин выступает как ингибитор МАО при окислении тирамина. Семикарбазид практически не изменяет потребления O_2 при окислении адреналина препаратами МАО печени взрослых кроликов (рис. 3).

Сопоставляя окисление адреналина препаратами МАО печени взрослых и новорожденных кроликов и влияние различных ингибиторов на этот процесс, можно видеть, что адреналин лишь в незначительной степени дезаминируется препаратами МАО

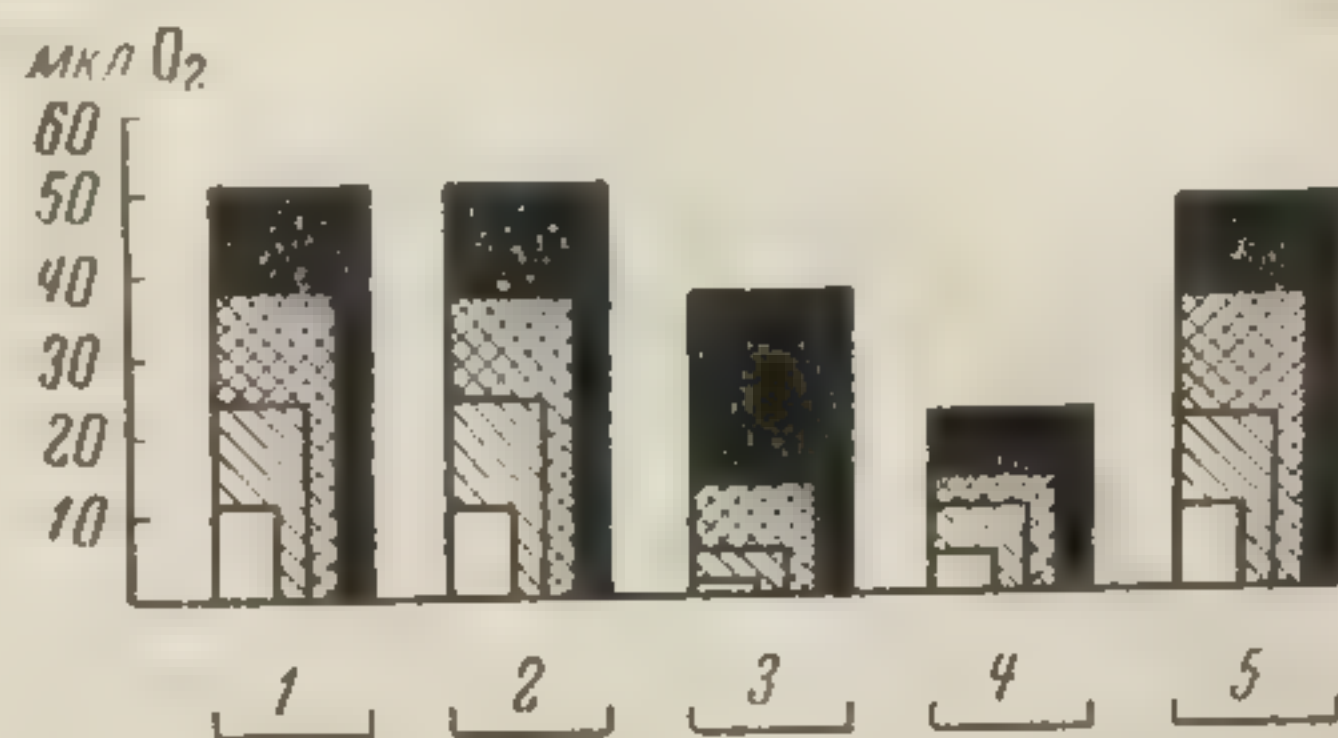


Рис. 3. Потребление кислорода при окислении адреналина препаратами моноаминоксидазы печени взрослых кроликов в норме (1), под влиянием цианида (2), ипразида (3), фенилгидразина (4) и семикарбазида (5)

Обозначения времени инкубирования те же, что и на рис. 1

печени взрослых кроликов. Препараты МАО печени новорожденных кроликов практически не дезаминируют адреналин, хотя окисление тирамина и норадреналина осуществляется аминоксидазным путем. Ограничение потребления O_2 в присутствии семикарбазида при окислении адреналина препаратами МАО печени новорожденных кроликов свидетельствует о том, что процесс меланинообразования осуществляется спонтанно. Интересно отметить, что промывание препаратов МАО печени взрослых кроликов щелочным раствором KCl приводит к некоторому изменению окисления адреналина. После этого адреналин окисляется так же, как в присутствии препаратов МАО печени новорожденных кроликов. Прокипяченные препараты МАО печени новорожденных кроликов и промытые KCl препараты МАО печени взрослых кроликов слабее стабилизируют адреналин (не предотвращают его самоокисление), тогда как в присутствии не промытых прокипяченных препаратов МАО печени взрослых кроликов не происходит самоокисления адреналина.

На основании проведенных исследований мы делаем предположение о различной роли моноаминоксидазы в окислении адреналина, норадреналина и других биогенных аминов. Кроме того, при окислении адреналина значительную роль играют соотношения между белками, обладающими аминоксидазными свойствами, и белками, стабилизирующими адреналин. Роль МАО сводится, по-видимому, в основном к инаktivированию биогенных аминов, а для катехоламинов и, в частности, для адреналина, более характерными являются другие пути превращений.

Литература

- Барц М. П. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, 2.
 Барц М. П. V Междунар. биохим. конгресс. Реф. секц. сообщений, т. 1. М., 1961, стр. 523.
 Калиман П. А. Биохимия, 1961, 26, 284.
 Калиман П. А. V Междунар. биохим. конгресс. Реф. секц. сообщений, т. 1. М., 1961, стр. 358.
 Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 570.
 Осинская В. О. V Междунар. биохим. конгресс. Рефераты секц. сообщений, т. 1. М., 1961, стр. 554.
 Утевский А. М. Биохимия адреналина. Харьков, 1939.
 Утевский А. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 19.
 Утевский А. М. Совр. вопр. эндокринологии, 1960, 1, 5.
 Утевский А. М. V Междунар. биохим. конгресс. Рефераты секц. сообщений, т. 1, М., 1961, стр. 568.
 Утевский А. М., Осинская В. О., Калиман П. А. Проблемы эволюции функций и энзимохимии процессов возбуждения. М., Изд-во АН СССР, 1961, стр. 359.
 Axelrod J. Science, 1957, 126, 400.
 Axelrod J. Physiol. Revs., 1959, 39.
 Blaschko H., Richter D., Schlossmann H. Biochem. J., 1937, 31, 2187.
 Weil-Malherbe H., Posner H. S., Bowles G. R. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1961, 132, 278.

Новый ингибитор моноаминоксидазы — ветразин

Проф. А. Н. Кудрин, А. Н. Кост

Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. Н. Кудрин) фармацевтического факультета
1-го МОЛМИ им. И. М. Сеченова, Лаборатория специального органического синтеза
(зав. — член-корр. АН СССР проф. А. П. Терентьев) Московского университета
им. М. Г. Ломоносова

В настоящее время у терапевтов, психиатров, невропатологов и у других представителей практической медицины возник определенный интерес к применению ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) с целью лечения заболеваний. С помощью ингибиторов МАО возможно воздействовать на нервные, сократительные и обменные процессы в клетках, так как подавление активности МАО может обеспечить более высокое накопление физиологически активных аминов: норадреналина, адреналина, серотонина и других в момент протекания любой физиологической реакции, связанной с выделением их. Представителей теоретической медицины ингибиторы МАО интересуют как своеобразные регуляторы и биологические индикаторы физиологических и патологических процессов. Они могут оказать определенную помощь для выявления функционального состояния клеток и органов, а также как вещества, с помощью которых возможно довести отклонившиеся функции симпатической нервной системы до оптимальных состояний.

Различные по химической структуре ингибиторы МАО вызывают в организме неодинаковые изменения в деятельности отдельных физиологических систем и органов.

В настоящее время особое значение приобрели соединения, содержащие в своей молекуле биологически высокоактивную группу гидразина.

Ряд соединений, таких, как ипразид (ипрониазид, марсилд), мерплан, ниамид, катрон (фенизин), нардил (фелазин) и другие, нашли широкое применение в психиатрической клинике при лечении депрессивных состояний. Антидепрессивное действие этих соединений связано с их способностью инактивировать моноаминоксидазу и таким образом изменять обмен биологически важных аминов — серотонина, норадреналина и адреналина.

Проводя поиски веществ, регулирующих деятельность ферментов и исполнительных структур в клетках, мы синтезировали в ряду других соединений весьма активный в фармакологическом отношении препарат ветразин-3,4-диметоксибензилгидразин (Кудрин, Короза, Кост, Сагитуллин, 1963). Угнетающая способность ветразина на МАО определялась по образованию аммиака при разложении тирамина, используемого в качестве субстрата. В опытах *in vitro* источником МАО являлись митохондрии печени и гомогенат мозга крыс. В опытах *in vivo* актив-

ность моноаминоксидазы изучалась ■ гомогенатах мозга и печени крыс, забитых через 1 час после внутрибрюшинного введения ветразина.

Ветразин сравнивался с известными ингибиторами MAO — ипразидом (ипрониазидом) ■ фелазином (нардилом).

Таблица 1

Сравнительное угнетение моноаминоксидазы (в %) (Субстрат тирамин. Опыты *in vitro*, концентрации в молях)

Ткань	Концентрация	Ипразид (ипрониазид, марсилд) I	Фелазин (нардил) II	Ветразин (3,4-диметок- сibenзилгид- разин) III
Печень (митохондрии) .	$1 \cdot 10^{-5}$ M	0	16	37
Мозг (гомогенат)	$1 \cdot 10^{-5}$ M	0	80	78
	$1 \cdot 10^{-6}$ M	0	0	14

Было обнаружено, что как в опытах *in vitro*, так и ■ опытах *in vivo* ветразин обладает большей способностью блокировать MAO мозга, чем печени. Активность его ■ опытах *in vitro* выше, чем у фелазина ■ ипразида (рис. 1). По способности блокиро-

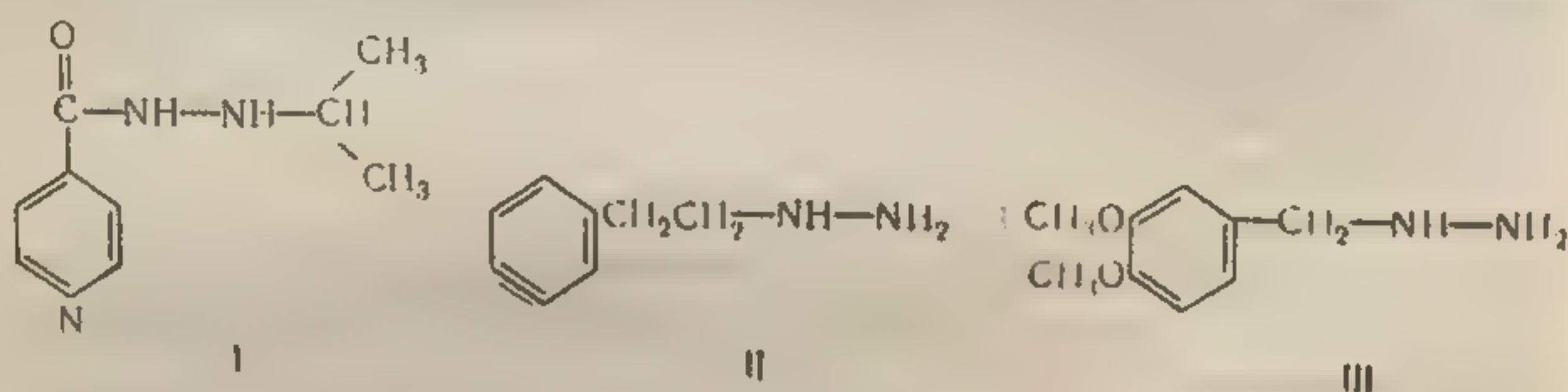


Рис. 1. Структурные формулы ингибиторов моноаминоксидазы
I — ипразид; II — фелазин; III — ветразин

вать MAO мозга *in vivo* ветразин (рис. 1, III) не уступает фелазину (рис. 1, II) и значительно превосходит ипразид (рис. 1, I) (данные Н. А. Рябконов из лаборатории Л. И. Гребенник).

Ветразин обладает разносторонним фармакологическим действием. Он отчетливо усиливает стимулирующее действие адреналина на сократительные элементы изолированного сердца и матки.

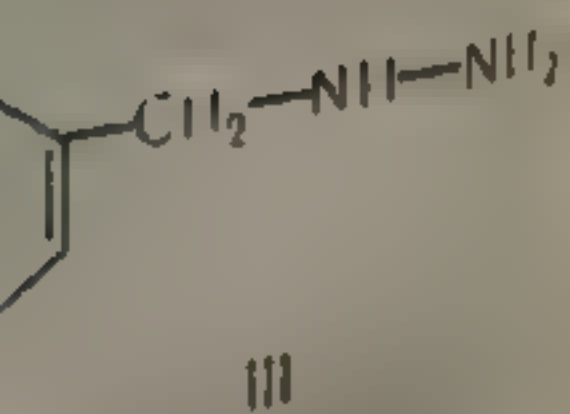
Ветразин ■ концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ вызывает заметное увеличение амплитуды сердечных сокращений и повышает чувствительность сердца к пороговым концентрациям адреналина. Благодаря этому сила сердечных сокращений отчетливо увеличивается (рис. 2).

ах мозга и пече-
инного введения
тормозами MAO —
том).

Таблица 1
Ветразин и тирамин.

Ветразин (3,4-диметок- сибензилгид- разин) III	Ветразин (3,4-диметок- сибензилгид- разин) III
16	37
80	78
0	14

, так и в опытах
тью блокировать
ах in vitro выше.
обности блокиро-



миноксидазы

е уступает фела-
разид (рис. 1, I)
Гребенник).
ологическим дей-
е действие адре-
анного сердца и

заметное увели-
овышает чувстви-
адреналина. Бла-
четливо увелич-

Ветразин обладает своеобразным интересным действием на сердце. Уже малые концентрации ветразина ($1 \cdot 10^{-7}$) способны ослабить или полностью устранить значительное угнетение сердечных сокращений, вызванное адреналином в больших дозах или в обычных дозах, но в условиях половинного содержания хлористого кальция в питательной жидкости.

Эти весьма интересные факты пока еще не нашли окончательного объяснения. Однако они позволяют высказать мысль о том, что собственное стимулирующее действие ветразина на сердце

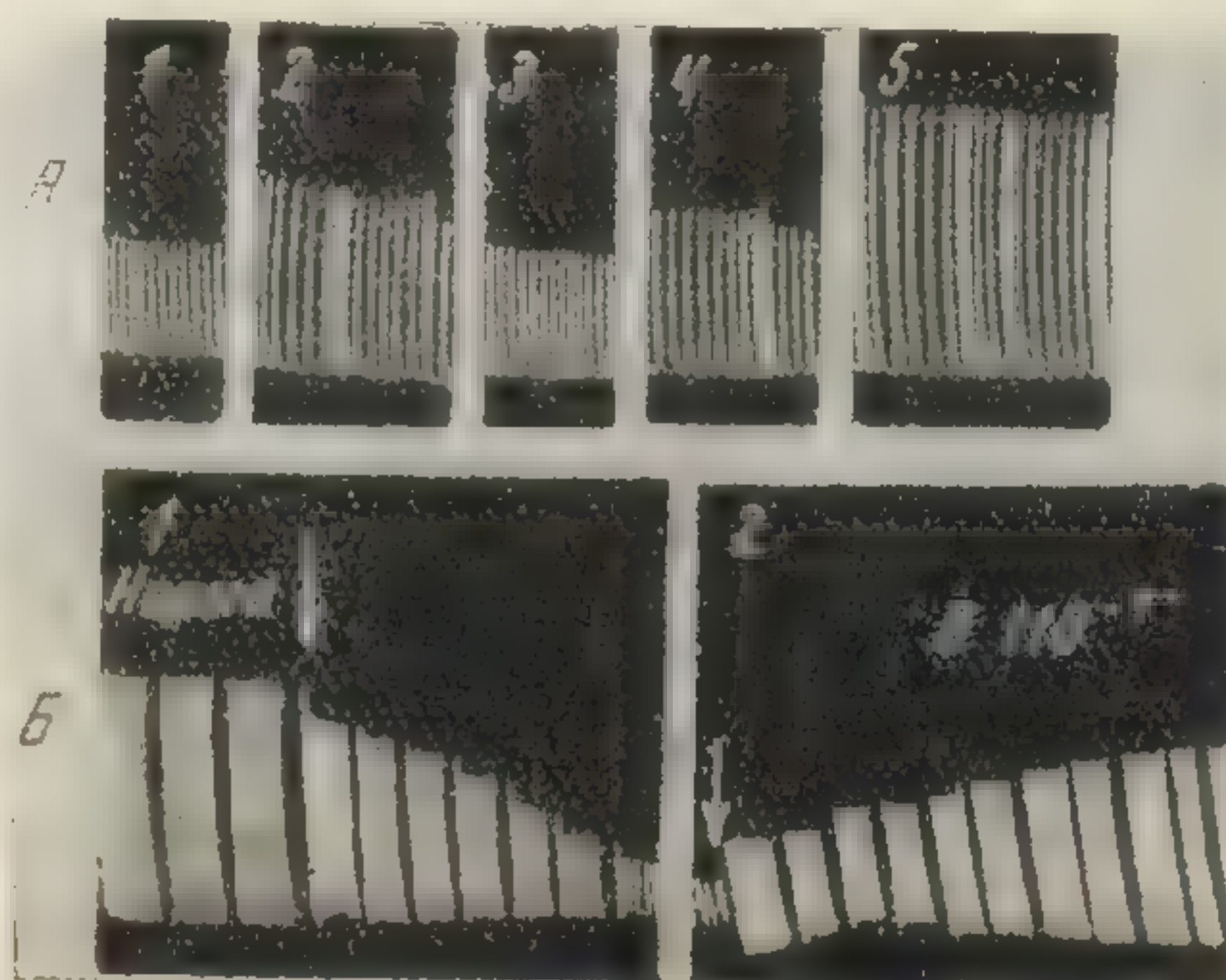


Рис. 2. Опыты на изолированном сердце лягушки

А — усиление положительного инотропного действия адреналина на сердце под влиянием ветразина: 1 — норма, 2 — под влиянием $1 \cdot 10^{-6}$ адреналина; 3 — при прекращении действия адреналина; 4 — под влиянием ветразина ($1 \cdot 10^{-7}$); 5 — действие адреналина ($1 \cdot 10^{-6}$) на фоне ветразина; Б — стойкое устранение угнетающего действия адреналина ($1 \cdot 10^{-5}$) на сердце под влиянием ветразина: 1 — угнетающее действие адреналина ($1 \cdot 10^{-5}$) на сердце, 2 — устранение угнетения под влиянием ветразина ($1 \cdot 10^{-7}$). Стрелками обозначены моменты воздействия

и усиление действия пороговых доз адреналина на него связано с угнетающим влиянием ветразина на MAO, благодаря чему происходит стабилизация тканевых и внесенных извне катехоламинов. Устранение токсического действия адреналина на сердце под влиянием ветразина может быть связано с вытеснением его из адренореактивных субстанций по типу конкурентных отношений. Высвободившийся адреналин испытывает в последующем превращения по биокаталитическому типу с освобождением энергии, необходимой для мышечного сокращения и обеспечения нормальной работы сердца.

Ветразин усиливает стимулирующее действие адреналина на изолированную матку с сохранением периодических сокращений ее.

Особенность ветразина состоит в том, что он в малых концентрациях ($1 \cdot 10^{-7}$) в опытах на изолированной матке и в дозах 0,05—0,1 мг на 1 кг в опытах на целом животном вызывает отчетливые сокращения матки (в случае их отсутствия) или значительно усиливает имеющиеся клинические сокращения (рис. 3). Широта специфического действия ветразина на матку превышает

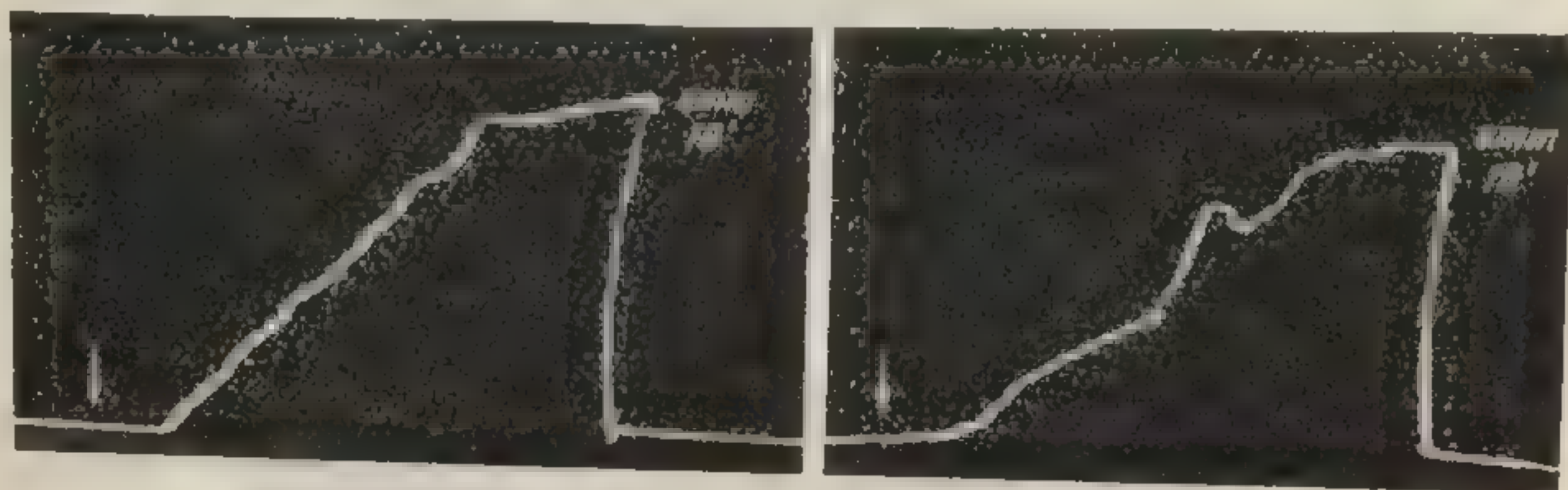


Рис. 3. Опыты на изолированной матке ■ рожавшей морской свинки. Равные по силе сокращения матки на ветразин (ТАС-28) — 0,01 мг/кг и окситоцин 0,0001 ед/мл. А — влияние ветразина; В — окситоцина

примерно в 20 раз широту действия синтетического гормона — окситоцина. Одновременно с этим самостоятельным действием ветразин отчетливо повышает чувствительность матки к различным ее стимуляторам — окситоцину, ацетилхолину, гистамину, хлористому бария (по опытам Г. С. Короза в лаборатории А. Н. Кудрина).

Подобное повышение чувствительности матки к различным по химическому строению веществам может быть поставлено в связь с активацией энергетических процессов в различных рецепторных и сократительных структурах матки.

Установлено (опыты И. В. Орлова из лаборатории проф. П. К. Анохина), что ветразин повышает возбудимость головного мозга, особенно подкорковых структур: медиального центра таламуса, гипоталамуса, амигдалоидного комплекса, а также структур ретикулярной формации ствола мозга (рис. 4). Одновременно понижается порог чувствительности этих нервных структур при раздражении барорецепторов матки.

Ветразин является антагонистом резерпина, но усиливает гипотермический эффект аминазина и длительность гексеналового сна.

Ветразин даже в довольно больших дозах (50 мг/кг) не повышает артериального давления и не увеличивает прессорное

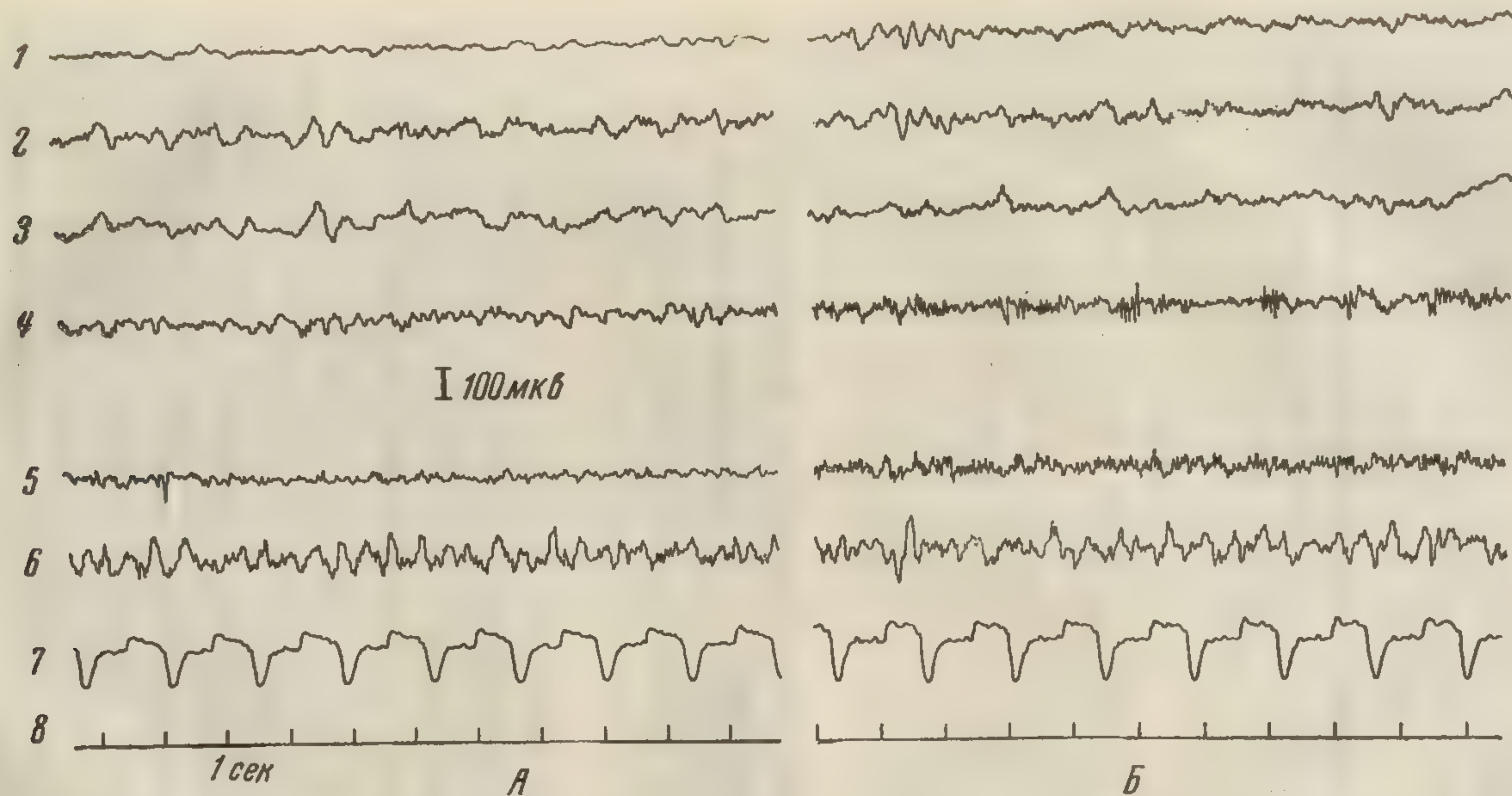


Рис. 4. Влияние ветразина на электроэнцефалограмму кролика

А — до введения ветразина; Б — после введения (в дозе 10 мг/кг); 1 — сенсомоторная область коры головного мозга; 2 — височная область; 3 — затылочная область; 4 — миндалевидное ядро; 5 — задний гипоталамус; 6 — ретикулярная формация ствола; 7 — дыхание; 8 — отметка времени

действие адреналина, введенного в вену. Ветразин имеет большую широту терапевтического действия и малую токсичность (LD_{50} для мышей при подкожном введении 126 мг/кг). При длительном введении его (три месяца) отсутствуют явления кумуляции и не наблюдается отрицательного действия на потомство.

Изложенные выше особенности разностороннего влияния ветразина на функции органов позволяют обратить внимание клиницистов на использование его в практических целях.

Л и т е р а т у р а

Кудрин А. Н., Короза Г. С., Кост А. Н., Сагитуллин Р. С. Фармакология и токсикология, 1963, 1.

Влияние нового ингибитора МАО-ветразина в комбинации со строфантином на сердце

Л. П. Гаврильева, проф. А. Н. Кудрин

Кафедра фармакологии (зав.— проф. А. Н. Кудрин) фармацевтического факультета 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И. М. Сеченова

В литературе отмечается положительное инотропное действие ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) на изолированное предсердие морской свинки, изолированное сердце, предсердие и папиллярную мышцу сердца кошки (Pepeu, Roberts, Schanberg, Giarman, 1961; Lee Woo Choo, Shin Yong Ho, Shideman, 1961; Pellmont, 1961).

Большинство ингибиторов МАО потенцирует положительное инотропное действие ряда лекарственных веществ на изолированное предсердие кролика. На изолированном сердце лягушки ипрониазид потенцирует действие триптамина, тирамина, допамина, адреналина и серотонина (Burferd, Leick, Nalaszek, 1960).

На изолированных сердцах теплокровных животных отмечена способность ингибиторов МАО снижать потребление кислорода (Cahn, Herold, 1960; Setnicar, Murmann, Magistretti, 1960; Setnicar, Ravasi, 1960; Lbinden, 1960). Однако имеются и противоположные мнения (Lockner, Merker, Schurmeyer, 1956; Teinberg, Katz, 1958).

Нам представилось
синального ингибитора
фантинном.

Ветразин (3-4-дневная)
вместной работе фарма
Короза, Кост, Сагитул
аминоксидазу ветразин
ипразид, фелазин (Куд

Опыты проводились
сердцах осенне-зимних
температуре от +7 до
ре 20°, таким образом, с
Сент-Дьерди, способств
результате изменения
ионов калия.

В двух первых сериях
ца вызывалась путем пр
работой в течение 1,5
1,5 часа с грузом в 1 г,
эти опыты не дали разв
ности, на фоне которой
ствие строфантин.

В третьей серии опы
цы сердца мы применил
ных в холодильнике при
ли к дощечке и у них ч
дывали лигатуру на ас
рин, 1953).

В течение 1,5 часа
лись в комнате при тем

Первая группа опы
в течение 1,5 часа без г
центрациях $0,25 \cdot 10^{-6}$, 0

четливое снижение ампл
водили сердце к остано
считаются контрольным

В опытах с добавлением
рации $0,25 \cdot 10^{-6}$ с ветраз

на 16% от исходного ур
строфантином той же
на 25%.

В опытах с комбинаци
амплитуда снижалась на
на 45%.

Нам представилось интересным изучить влияние нового оригинального ингибитора МАО-ветразина в комбинации со строфантином.

Ветразин (3-4-диметоксибензилгидразин) получен при совместной работе фармакологов и химиков-синтетиков (Кудрин, Короза, Кост, Сагитуллин, 1963). По активности угнетать моноаминоксидазу ветразин превосходит известные ее ингибиторы — ипразид, фелазин (Кудрин, Кост, 1962).

Опыты проводились на изолированных по методу Штраубе сердцах осенне-зимних лягушек — самцов, выдержанных при температуре от $+7$ до $+8^\circ$. Опыты проводились при температуре 20° , таким образом, создавались условия, которые, по мнению Сент-Дьерди, способствуют развитию недостаточности сердца в результате изменения проницаемости клеточных мембран для ионов калия.

В двух первых сериях опытов недостаточность мышцы сердца вызывалась путем простого утомления изолированного сердца работой ■ течение 1,5 часа или утомления работой в течение 1,5 часа с грузом в 1 г, который прикреплялся к сердцу. Однако эти опыты не дали развития выраженной сердечной недостаточности, на фоне которой проявил бы свое кардиотоническое действие строфантин.

В третьей серии опытов для получения недостаточности мышцы сердца мы применили следующий прием. Лягушек, выдержанных в холодильнике при температуре от $+7$ до $+8^\circ$, прикалывали к дощечке и у них через окошечко в грудной полости накладывали лигатуру на аорту по методу, описанному ранее (Кудрин, 1953).

В течение 1,5 часа лягушки с лигатурой на аорте находились в комнате при температуре $22-24^\circ$, затем лигатура снималась и сердца изолировались. Проведено 83 опыта.

Первая группа опытов проводилась на сердцах, утомленных в течение 1,5 часа без груза и с грузом, со строфантином в концентрациях $0,25 \cdot 10^{-6}$, $0,5 \cdot 10^{-6}$, $1,0 \cdot 10^{-6}$, которые вызывали отчетливое снижение амплитуды сердечных сокращений, но не приводили сердце к остановке в течение двух часов. Эти опыты нами считаются контрольными. Параллельно проводились такие же опыты с добавлением ветразина всегда в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$, который вводился через 15 мин. после строфантина.

В опытах с применением комбинации строфантина ■ концентрации $0,25 \cdot 10^{-6}$ с ветразином амплитуда снижалась ■ среднем на 16% от исходного уровня. В контрольных опытах с одним строфантином той же концентрации амплитуда снижалась на 25%.

В опытах с комбинацией строфантина $0,5 \cdot 10^{-6}$ с ветразином амплитуда снижалась на 25%, в контроле амплитуда снижалась на 45%.

В опытах с комбинацией строфантина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ с ветразином снижение амплитуды наблюдалось на 40%, в контрольных опытах амплитуда снижалась на 68% (рис. 1).

Вторая группа опытов была проведена с токсическими концентрациями строфантина, которые вызывали остановку сердца ■ систоле в течение двух часов.

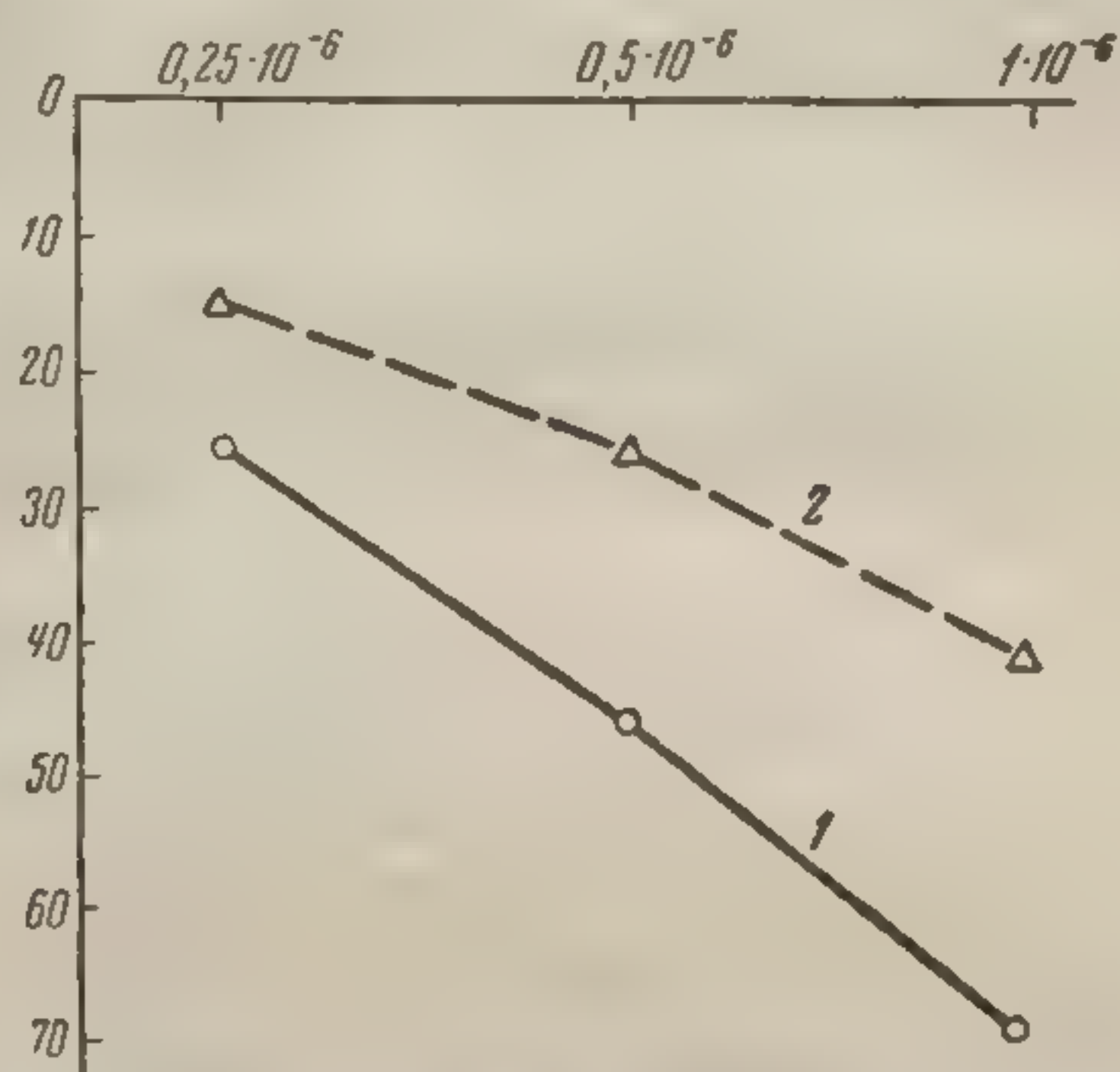


Рис. 1. Уменьшение ветразином токсичности строфантина. По вертикали — снижение амплитуды изолированного сердца лягушки, % к исходному состоянию; на горизонтали — концентрация строфантина. 0 — исходная величина амплитуды. 1 — действие строфантина; 2 — комбинации строфантина с ветразином (в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$)

Строфантин ■ концентрации 1 : 700 000 вызывал остановку сердца в среднем через 73 мин. (± 30 мин.), при добавлении ■ канюлю ветразина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ остановка сердца наступала через 95 мин. (± 30 мин.), т. е. срок остановки отодвигался на 22 мин. (± 12 мин.).

Остановка сердца наступала позже при добавлении ветразина той же концентрации ($1 \cdot 10^{-6}$) к более высоким концентрациям строфантина. Так при добавлении ветразина к строфантину в концентрации 1 : 500 000 остановка наступала позже на 27 мин. (± 12 мин.), а при добавлении его к строфантину в концентрации 1 : 350 000 — на 7 мин. (± 3 мин.).

В этих двух сериях опытов наблюдалось уменьшение токсического действия строфантина на сердце под влиянием ветразина.

В третьей серии опытов, когда недостаточность сердца вызывалась путем накладывания лигатуры на аорту, ■ контрольных

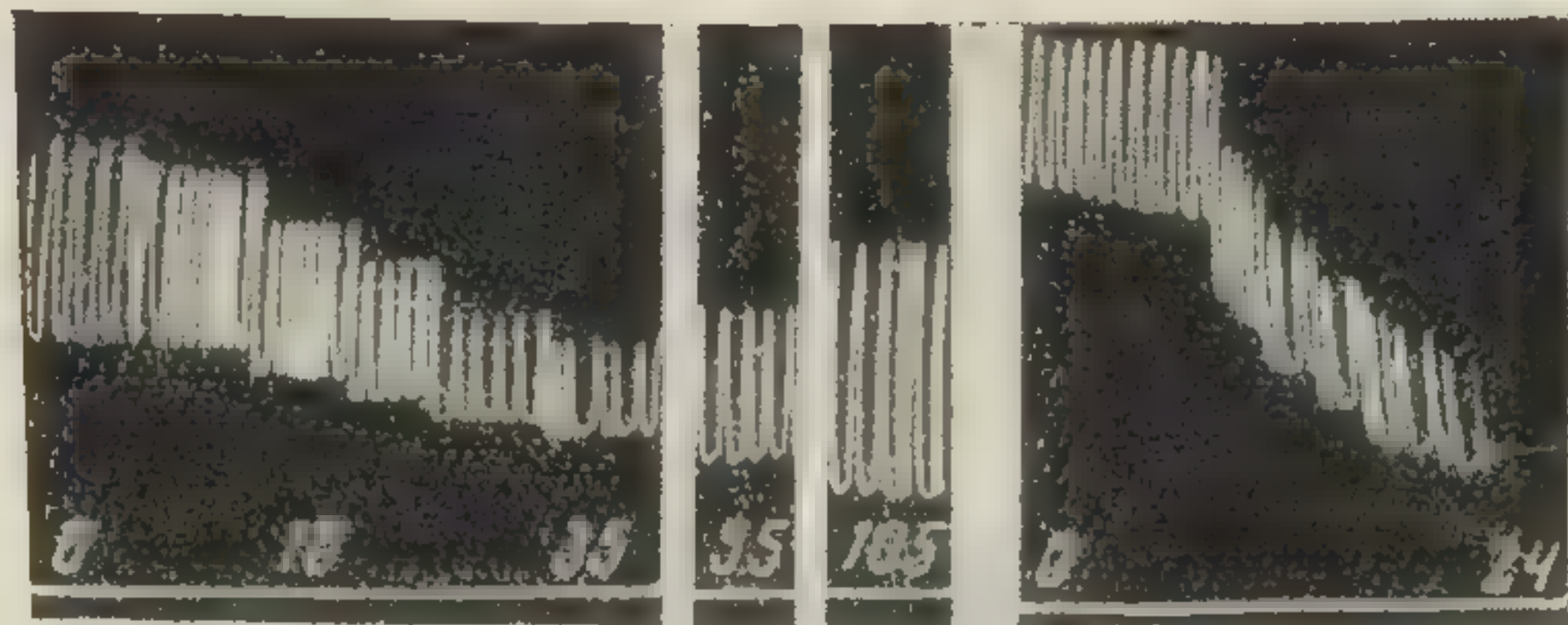


Рис. 2. Сокращения сердца лягушки. I — контроль; II — строфантин

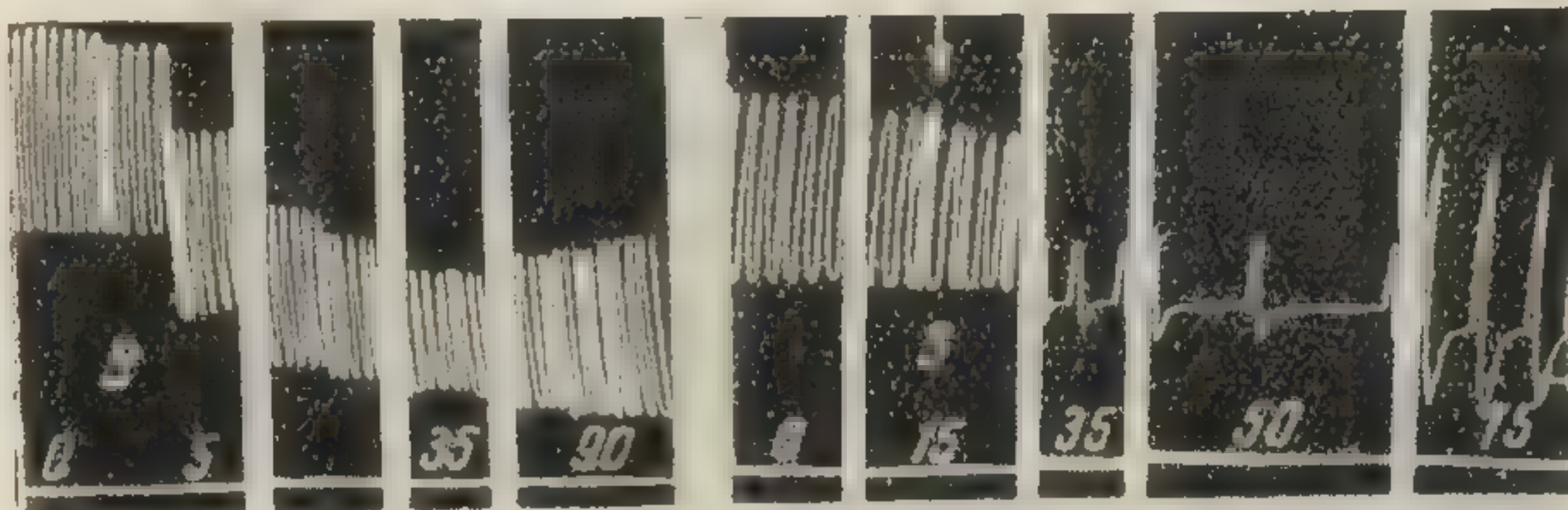
опытах амплитуда наступало всегда мышцы и только сокращений начина исходную величину остановки сердец (рис. 2).

При добавлении фантина ($1 \cdot 10^{-7}$) как и в контроле, ч... В третьи опыто... Таким образом, эт... положительного (рис. 2).

При добавлении рациях $1 \cdot 10^{-6}$ обычно 37 м (рис. 2).



I



II

III

Рис. 2. Сокращение изолированного сердца лягушки с недостаточностью, вызванной наложением лигатуры на аорту

I — контроль; II — действие ветразина ■ концентрации $1 \cdot 10^{-6}$; III — действие строфантина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$. Цифры внизу — время в минутах

опытах амплитуда сердечных сокращений вначале снижалась, наступало всегда отчетливое уменьшение тонуса сердечной мышцы и только в среднем через 58 мин. амплитуда сердечных сокращений начинала увеличиваться и через 80 мин. превышала исходную величину на 40—60%. В трети опытов наступила остановка сердец в период от 25 до 60 мин. ■ диастоле (рис. 2).

При добавлении к таким сердцам малой концентрации строфантина ($1 \cdot 10^{-7}$) амплитуда сердца начинала увеличиваться, как и в контроле, через 60 мин., и едва достигала исходного уровня. В трети опытов наступала остановка сердца в диастоле. Таким образом, эта концентрация строфантина не проявила положительного действия на декомпенсированное сердце (рис. 2).

При добавлении к таким сердцам одного ветразина в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ увеличение амплитуды наступало быстрее, обычно через 37 мин., но не превышало исходного уровня (рис. 2).

При добавлении к таким декомпенсированным сердцам комбинации строфантина и ветразина ■ тех же концентрациях амплитуда сердечных сокращений начинала увеличиваться уже через 20—25 мин. Увеличение амплитуды сердечных сокращений развивалось быстро и она становилась на 200—220% больше исходной величины (рис. 3).



Рис. 3. Влияние комбинации строфантина с ветразином на сердце лягушки с недостаточностью, вызванной наложением лигатуры

Цифры внизу — время в минутах. Запись проводилась на медленно движущемся кимографе. Перерывы в записи — остановка кимографа

Полученные данные показывают, что строфантин в концентрации $0,25 \cdot 10^{-6}$, $0,5 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-6}$ вызывает снижение амплитуды утомленного сердца. При добавлении ветразина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ к этим же концентрациям строфантина амплитуда понижается значительно меньше.

Поэтому можно считать, что ветразин в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ уменьшает начальное токсическое действие строфантина.

В другой серии опытов, когда взяты абсолютно токсические концентрации строфантина от 1 : 700 000 до 1 : 350 000, ветразин также отчетливо проявляет антагонизм, отодвигая время остановки сердца от строфантина до 60%.

Выявить кардиотоническое положительное действие строфантина на декомпенсированное сердце лягушки нам удалось только лишь при совместном действии малых концентраций его с ингибитором МАО — ветразином.

Опыты на изолированных сердцах, недостаточность которых вызывалась прекращением кровообращения путем перевязки аорты, показали прежде всего, что строфантин в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ не действует на недостаточные и на обычные изолированные сердца.

Ветразин в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ оказывает на недостаточное сердце слабое действие, но в отличие от контрольных опытов ускоряет начало увеличения амплитуды в среднем на 20 мин., что составляет 36,2%, и устраняет отдельные случаи самопроизвольной остановки сердца, которые имеются в контроле.

Комбинация недействующей концентрации строфантина ($1 \cdot 10^{-7}$) с ветразином $1 \cdot 10^{-6}$ оказывает отчетливое благоприятное действие на сердце лягушки с вызванной недостаточностью, потому что начало увеличения амплитуды наступает по сравнению с контролем в два раза быстрее, а максимальное увеличение амплитуды проявляется в четыре раза больше, чем в контроле.

Наши данные позволяют считать, что ветразин отчетливо повышает чувствительность изолированного сердца с экспериментальной недостаточностью к строфантину и обеспечивает проявление его специфического действия на амплитуду сердечных сокращений, вызывая усиление систолического сокращения и увеличение последующего диастолического расслабления мышцы сердца.

Значительное положительное инотропное действие строфантина в присутствии ингибитора МАО — ветразина можно на данном этапе исследования объяснить замедленным разрушением катехоламинов в сердце, которые включаются в обменные энергетические процессы миокарда и создают, благодаря этому, благоприятные условия для проявления положительного действия строфантина, направленного на увеличение сокращения миокарда. Увеличение же расслабления мускулатуры сердца зависит от действия самого ветразина, поэтому он и уменьшает токсическое действие строфантина, связанное с недостаточным расслаблением мускулатуры.

Этот феномен можно поставить в связь с положительным действием ветразина на обмен энергии в миофибриллах, которая необходима как для расслабления, так и для сокращения миофибрилл.

Однако конкретное изменение обменных процессов возможно выяснить только с помощью биохимических методов исследования.

Увеличение расслабления мускулатуры сердца под влиянием ветразина можно рассматривать как положительное явление, связанное с подготовкой условий для проявления сильного сократительного эффекта строфантина.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Ветразин повышает чувствительность сердца лягушки с экспериментальной недостаточностью к строфантину и способствует проявлению кардиотонического эффекта малых доз строфантина.

2. Ветразин понижает токсичность строфантина как в концентрациях, снижающих амплитуду сердечных сокращений, так и в концентрациях, вызывающих его остановку.

Литература

- Кудрин А. Н. Физиол. ж., 1952, **93**, 3, 309.
Кудрин А. Н. Фармакология и токсикология, 1953, **16**, 3, 34.
Кудрин А. Н., Кост А. Н. Научн. конфер. Катехоламины и их роль в регуляции функций организма. Тезисы докладов. М., 1962, стр. 31—32.
Кудрин А. Н., Короза Г. С., Кост А. Н., Сагитуллин Р. С. Фармакология и токсикология, 1963, **1**, 75.
Машковский М. Д. Ж. невропат. и психиатрии, 1959, **59**, 4, 385.
Burferd H., Jeanne Leick., Nalaszek E. J. Arch. internat. pharmacodyn., 1960, **128**, N 1—2, 39.
Cahn J., Herold M. Cardiologia, 1960, **37**, suppl. N 2, 52.
Lee Woo Choo, Shin Yong Ho, Shideman F. T. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1961, **133**, N 2, 180.
Lbinden. Amer. Heart. J., 1960, **60**, N 3, 450.
Lockner W., Merker H., Schurmeyer E., Arch. Pathol. u. Pharmacol., 1956, **227**, 360.
Pellmont B., Med. et hyg. 1961, **19**, N 526, 918.
Pepeu G., Roberts M., Schanberg M., Giarmann N. J. J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1961, **132**, N 2.
Setnikar J., Murmann V., Magistretti. Arch. internat. pharmacodyn., 1960, **129**, N 1—2, 172.
Setnikar J., Ravasi M. T. Arch. internat. pharmacodyn., 1960, **124**, N 1—2, 116.
Teinberg H., Katz L. Amer. J. Physiol., 1958, **193**, 151.

Исследование стабилизации адреналина сывороткой крови как один из тестов, характеризующих функциональное состояние симпато-адреналовой системы

Проф. М. Ю. Гайсинская

Кафедра биохимии (зав. — член-корр. АН УССР А. М. Утевский)
Харьковского медицинского института (ректор — доц. Б. А. Задорожный)

Изучение биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние симпато-адреналовой системы организма, представляет значительный интерес для клиники. Функциональные изменения симпато-адреналовой системы связаны с

обменом катехоламинов (адреналина, норадреналина и продуктов их превращения).

Изучение этих вопросов осложняется методическими затруднениями определения катехоламинов в биологических жидкостях (кровь, моча), являющихся единственно доступными объектами при исследовании обмена катехоламинов у человека. Это побудило нас к поискам других показателей, прямо или косвенно отражающих состояние обмена адреналина и адреналиноподобных веществ. Исследуя превращение катехоламинов в различных органах и тканях, мы обратили особое внимание на системы, оказывающие влияние на превращение катехоламинов, ускоряя или замедляя эти процессы. Полученные нами данные (Гайсинская, 1952, 1957), а также данные других авторов (Abderhalden и Gellhorn, 1923; Heard, Weech, 1935; Утевский, 1939; Humm, Roeder, Landaw, Clark, 1955; Титаев, 1948; Богацкая, 1952, и др.), показали наличие в тканях и крови животных и человека систем, препятствующих окислению адреналина, стабилизирующих его.

В стабилизации адреналина кровью (сыворотка, плазма), по данным наших исследований, важную роль играют не только белки, но и низкомолекулярные вещества — аминокислоты, причем в этих процессах стабилизации определенную роль играют аминокислоты. Эти факторы, названные нами антиоксигенными, предохраняют добавленный адреналин от разрушения не только в условиях относительного анаэробноза, но и в условиях аэробноза (манометрические опыты по Варбургу).

Стабилизирующие адреналин свойства сыворотки крови, влияющие на превращение добавленного адреналина, изучены нами в эксперименте на животных (кролики) при различных экспериментальных моделях патологий, сопровождающихся изменением сосудистого тонуса — при экспериментальной почечной гипертензии, при экспериментальном атеросклерозе, центрально-нервной гипертензии, вызванной подсаживанием в клетку кролика другого вида животного (кошки).

Такие же исследования стабилизации адреналина проведены нами с сывороткой человека в норме (у доноров), у больных гипертонической болезнью, а также у больных с различными заболеваниями, не сопровождающимися изменением кровяного давления.

Методика исследования систем стабилизации адреналина сывороткой крови заключалась в следующем: к 0,1 мл сыворотки в фосфатном буфере (рН = 7,16—7,38) добавлялось 40—60 мкг адреналина в пробе. Пробы инкубировались в термостате в течение 3 часов при 38°. В контрольных пробах адреналин инкубировался в тех же условиях без добавления сыворотки. Содержание адреналина в пробах до и после инкубации определялось

Таблица 1

Стабилизация адреналина сывороткой крови кроликов *

Группы животных	n	% стабилизации	P
		$M \pm \sigma$	
Интактные кролики	20	$66 \pm 3,43$	—
Кролики с экспериментальной почечной гипертонией	27	$79,4 \pm 3,1$	$< 0,01$
Кролики с экспериментальным атеросклерозом	27	$75,9 \pm 2,1$	$< 0,05$
Кролики с центрально-нервной гипертонией	7	$94,0 \pm 2,58$	$< 0,001$

Таблица 2

Стабилизация адреналина сывороткой крови человека *

Группы испытуемых	Кровяное давление мм, Hg	Группа крови	n	% стабилизации	P
				$M \pm \sigma$	
Из них:					
доноры	Норма	О	18	67 ± 4	
	»	А	24	$64 \pm 3,9$	
	»	Б	13	$63 \pm 3,6$	
	»	АБ	6	$71 \pm 6,6$	
Средняя стабилизации у всех доноров			61	$65,8 \pm 2,3$	
Больные гипертонической болезнью	195/115		25	$80 \pm 3,2$	$< 0,001$
Больные различными заболеваниями без изменения кровяного давления			22	$62,7 \pm 2,95$	

* Обозначения:

■ — число опытов; M — средняя арифметическая; σ — отклонение средней; P — вероятность случайности различия средних (сопоставление опытов с контролями).

Таблица 1
ников *

стабилизации	P
$\pm 3,43$	—
$\pm 3,1$	$< 0,01$
$\pm 2,1$	$< 0,05$
$\pm 2,58$	$< 0,001$

Таблица 2
ка *

стабилизации	P
± 3	—
± 4	—
$\pm 3,9$	—
$\pm 3,6$	—
$\pm 6,6$	—
$\pm 2,3$	$< 0,001$
$\pm 3,2$	$< 0,001$
$\pm 2,95$	$< 0,001$

* — средней; P — вероятности (по сравнению с контрольными).

в безбелковых фильтратах флюоресцентным тригидроксииндоловым методом.

По разности в количестве адреналина, обнаруженного в пробах до и после инкубации в термостате, выраженной в микрограммах на всю пробу, вычислялся процент сохраненного (стабилизированного) адреналина. В контрольных пробах в этих условиях адреналин почти полностью разрушался. В пробах с добавлением сыворотки значительная часть адреналина сохранялась (стабилизировалась).

Полученные нами данные статистически обработаны и приведены в табл. 1 и 2.

Исследования, проведенные в эксперименте (табл. 1), показали, что стабилизация добавленного адреналина значительно повышается у животных с экспериментальными формами гипертонии.

Особенно выражено повышение стабилизации у животных с центрально-нервной гипертонией, а также при экспериментальной почечной гипертонии. При экспериментальном атеросклерозе увеличение стабилизации несколько менее выражено, однако достоверно повышено ($P < 0,05$).

Исследования, проведенные на людях (табл. 2), показали, что при обследовании 61 донора средний процент стабилизации адреналина составил $65,8 (\pm 2,3)$, причем не выявлено значительных отклонений в зависимости от группы крови донора.

У больных гипертонической болезнью процент стабилизации был выше и составил в среднем $80 (\pm 3,2)$.

У больных различными заболеваниями без изменения уровня кровяного давления стабилизация добавленного адреналина составляла в среднем $62,7 (\pm 2,95\%)$ и соответствовала уровню стабилизации, характерному для здоровых людей.

Изучение стабилизации адреналина сывороткой крови у больных гипертонической болезнью предложенным нами методом проведено также другими исследователями (Каган, Фланчик, 1962). Этими исследованиями подтверждено наше наблюдение о повышении стабилизирующих адреналин свойств сыворотки крови при гипертонической болезни.

Характеристика стабилизации адреналина сывороткой крови больных гипертонической болезнью, наряду с другими показателями, может послужить дополнительным тестом, отражающим функциональное состояние симпатико-адреналовой системы в целостном организме.

Литература

- Богацкая Л. Н. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1952, 34, 6, 18.
Гайсинская М. Ю. Укр. биохим. ж., 1952, 24, № 3.
Гайсинская М. Ю. Труды Харьк. гос. мед. ин-та, 1957, 15, 36, 145.
Гайсинская М. Ю. Материалы по обмену научной информацией, т. 1.
Киев, 1957, стр. 9.
Каган Д. Э. и Фланчик Л. И. Сб.: Функциональные исследования при
врачебно-трудовой экспертизе. Научн. труды ЦИЭТИН, т. 2. М., 1962,
стр. 165.
Манухин Б. Н. В кн.: Совещ. по вопросам роли нейро-гумор. факторов
в деят. нервн. сист. М., 1956.
Титаев А. А. Биохимия, 1948, 13, 3.
Утевский А. М. Биохимия адреналина. Харьков, 1939.
Abderhalden E. und Gellhorn E. Arch. Physiol., 1923, 199, 320.
Heard R. D. H., Welch A. O. M. Biochem. J., 1935, 29, 998.
Humm G., Roeder M., Landew M., Clark S. Brit. J. Pharmacol., 1955,
10, 163.
-

РА
ОБМЕН К
ПРИ ПАТОЛ

18.
15, 36, 145.
информацией, т. 1.
исследования при
Н, т. 2. М., 1962.
о-гумор. факторов
923, 199, 320.
998.
Pharmacol., 1955.

Раздел второй

ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ У ЧЕЛОВЕКА

Катехоламины при поражениях диэнцефальной области головного мозга

Член-корр. АН СССР *Н. И. Гращенков*, проф. *Г. Н. Кассиль*,
канд. биол. наук *Э. Ш. Матлина*

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции Академии наук СССР
(зав. — член-корр. АН СССР *Н. И. Гращенков*)

Вопросы физиологии и патологии диэнцефальной области с ее гипоталамическим отделом широко разрабатываются коллективом нашей лаборатории. Существование многочисленных афферентных и эфферентных связей между гипоталамической областью и другими отделами центральной нервной системы, равно как и сложные внутриядерные взаимоотношения внутри самого гипоталамуса, обеспечивает осуществление этой областью мозга многообразной интегративной функции, охватывающей все разделы деятельности нервной системы (соматической и вегетативной), включая деятельность коры головного мозга. Проявление диэнцефальных поражений в значительной степени определяется нарушением интимных связей между гипоталамусом, ретикулярной формацией ствола головного мозга и эндокринной системой, в первую очередь между гипофизом и корой надпочечников.

Образование и обмен гормонов находятся в тесной связи с различными воздействиями, поступающими из внешней и внутренней среды, осуществляемыми на основе рефлекторного принципа через нервную систему. Можно считать установленным, что как гормонообразование, так и действие гормонов регулируются центральной нервной системой, в частности, ее гипоталамическим отделом. В свою очередь гормоны оказывают влияние на центральные и периферические элементы нервного аппарата, обуславливая те или иные физиологические и патологические реакции.

Значение нейро-эндокринных и нейро-гуморальных факторов в проявлениях диэнцефальной патологии обусловлено в первую очередь их влиянием на активные процессы обмена, обеспечивающие трофическое благополучие тканей. Раскрытие гормональных и нейро-гормональных механизмов корково-подкорковых,

анимальных, вегетативных, трофических и обменных нарушений при диэнцефальной патологии имеет особо важное значение не только для классификации, но и для прогноза и терапии этого сложного и во многих отношениях недостаточно изученного симптомокомплекса.

Многочисленные исследования как отечественных, так и зарубежных авторов показывают, что катехоламины играют важнейшую роль в осуществлении приспособительных (адаптационных) реакций организма. В общем комплексе исследований, посвященных изучению нейро-эндокринно-гуморальных взаимоотношений в организме здоровых людей и при некоторых формах диэнцефальной патологии, нами изучался и обмен адреналина и норадреналина.

Экспериментальные данные о связи разных зон гипоталамуса с регуляцией обмена катехоламинов в значительной степени неполны и противоречивы. Почти полностью отсутствуют исследования, проведенные на человеке как в норме, так и при патологии.

Хуссей и Молинелли (Houssay and Molinelli, 1925), Мэгун, Ренсон и Хетерингтон (Magoun, Ranson and Hetherington, 1937) показали, что при раздражении электрическим током задне-латеральной части гипоталамической области наблюдается увеличение секреции адреналина.

Избирательное действие стимуляции гипоталамуса на раздельное выделение адреналина и норадреналина из надпочечников было установлено Брюкке, Кайндлом и Мейером (Brücke, Kaindl, Mayer, 1952, 1953) при исследовании венозной крови, оттекающей от надпочечников. Авторы показали, что раздражение участка гипоталамуса выше и впереди от передних клиновидных отростков основания черепа приводит к заметному увеличению содержания адреналина без отчетливых сдвигов в обмене норадреналина.

Конли и Гельхорн (Conley, Gellhorn, 1953) наблюдали повышение выделения норадреналина при раздражении некоторых автономных гипоталамических центров кошек; секреция адреналина при этом не менялась. После электрической стимуляции вентро-медиальной и вентро-латеральной части гипоталамуса Татуци и Тзутому (Tatuzi, Tsutomu, 1953) наблюдали артериальную гипертензию и повышение уровня адреналина в вене надпочечника. При стимуляции задней доли гипоталамуса этот эффект был очень слабо выражен. Тиги, Пуппи и Лишак (Tigyí, Puppi, Lissak, 1959) выявили уменьшение содержания норадреналина в надпочечниках при повреждении преоптической зоны гипоталамуса. Эти же авторы обнаружили, что у кошек после нарушения вентро-латерального ядра гипоталамуса содержание адреналина и норадреналина в надпочечниках повышается, а в надпочечниковой вене падает.

Фолков и Эйлер (Folkow und Euler, 1954) показали, что характер секреции катехоламинов надпочечниками зависит от вида раздражения. В серии исследований, включающих билатеральную стимуляцию различных зон гипоталамуса на протяжении 2—3 мм от медиальной линии, были получены все типы ответной реакции: отсутствие эффекта, выделение норадреналина, адреналиновая и смешанная секреция.

Эйлер (1958), Гольдфиен и Гэнонг (Goldfien, Ganong, 1958) пришли к выводу, что разные клетки надпочечников, отдельно секретирующие адреналин и норадреналин, иннервируются различными волокнами с различным представительством в гипоталамусе.

Гельхорн и Ридгейт (Gellhorn, Redgate, 1958) наблюдали секрецию адреналина и норадреналина при стимуляции гипоталамуса, используя в качестве теста различное влияние двух гормонов на денервированную мигательную перепонку и селезенку.

В то время как адреналин в 10—20 раз активнее норадреналина при действии на мигательную перепонку, на селезенку они оказывают почти одинаковое действие. В тех случаях, когда выделяется адреналин, ядра возбуждались спереди и сзади от соскобидных тел, а когда выделялся норадреналин, электроды локализовались в переднем гипоталамусе.

В экспериментальных исследованиях, проводившихся М. М. Атаевым и Э. Ш. Матлиной по руководством Г. Н. Касиля (неопубликованные опыты), было показано, что при раздражении электрическим током различных зон гипоталамуса кошек через вживленные электроды наблюдаются значительные нарушения экскреции катехоламинов с мочой.

Работами Дюнера (Duner, 1953 и др.) выявлено, что в передних и задних ядрах гипоталамуса находятся центральные рецепторные зоны, чувствительные к уровню глюкозы в крови и связанные с секреторными клетками мозгового слоя надпочечников, продуцирующими адреналин.

Изучая распределение катехоламинов в мозге, Фогт (Vogt, 1954) показала, что наибольшее количество норадреналина содержится в гипоталамической области. Однако физиологическое значение этого явления еще недостаточно выяснено. В настоящее время трудно с полной достоверностью определить, зависит ли эффект, наблюдаемый при стимуляции гипоталамуса, от первичного возбуждения центров диэнцефальной области или же лежащих выше отделов мозга. Так, например, Фолков и Эйлер (1954), Эйлер и Фолков (1958) показали, что при раздражении различных зон коры головного мозга значительно меняется секреция надпочечников.

О роли вышележащих отделов головного мозга в регуляции выделения катехоламинов могут свидетельствовать также дан-

ные, полученные в
жании адреналина

В лаборатории
чение ряда лет
диэнцефальных
с различными фо
ределялось содер
ществ в крови и в
ном фоне, так и
грузок, при вегет
терапевтических

Для определен
добных веществ и
работанные в лаб
флюорометрически
метод Э. Ш. Мат
жение адреналино
пальца, флюором
норадреналина в м

Необходимо по
использование аде

ления катехолами
Медленная раз
флюорометрически
реналина в крови,
ника допамина, из
ции, а также мети
аминов препятств
представлений о ф
организме, протек

Как известно (Г
особенностью диэ
ность клинических
занная с различно
са в гипоталамиче

Работами наше
нарушения в содер
ных веществ как
величины содержа
и выделения адрена

Как показано на рис. 1
встречаются больны
адреналина и нора
лебаний АПВ, КСп и
В группе больных
ной патологии обна

ные, полученные при изучении эмоциональных влияний на содержание адреналина и норадреналина в крови и моче.

В лаборатории нейро-гуморальной регуляции АН СССР в течение ряда лет изучается роль катехоламинов в происхождении диэнцефальных (гипоталамических) нарушений. У 250 больных с различными формами поражения диэнцефальной области определялось содержание адреналина и адреналиноподобных веществ в крови и в моче. Исследования проводились как в исходном фоне, так и после проведения функциональных проб и нагрузок, при вегетативно-сосудистых кризах, при определенных терапевтических и хирургических воздействиях.

Для определения содержания адреналина и адреналиноподобных веществ использовались описанные в литературе и разработанные в лаборатории адсорбционно-колориметрические и флюорометрические методы исследования, в частности, микрометод Э. Ш. Матлиной (1962), позволяющий определять содержание адреналиноподобных веществ в 0,1 мл крови, взятой из пальца, флюорометрический метод определения адреналина и норадреналина в моче (Матлина, 1963).

Необходимо подчеркнуть, что на современном уровне знаний использование адекватных флюорометрических методов определения катехоламинов приобретает решающее значение.

Медленная разработка и внедрение в отечественных работах флюорометрических методов определения адреналина и норадреналина в крови, определение их биологического предшественника допамина, имеющего самостоятельные медиаторные функции, а также метилированных продуктов превращения катехоламинов препятствует дальнейшему развитию наших знаний и представлений о физиологических и патологических процессах в организме, протекающих при участии катехоламинов.

Как известно (Гращенков, Кассиль, 1956—1962), характерной особенностью диэнцефальной патологии является множественность клинических форм и патофизиологических проявлений, связанная с различной степенью поражения и локализацией процесса в гипоталамических центрах.

Работами нашей лаборатории показано многообразие форм нарушения в содержании различных фракций адреналиноподобных веществ как в крови, так и в моче. Среднеарифметические величины содержания адреналиноподобных веществ в крови и выделения адреналина и норадреналина с мочой представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Как показывают наши данные, при диэнцефальной патологии встречаются больные с повышенным и с пониженным выделением адреналина и норадреналина с мочой, с большим размахом колебаний АПВ, КСп и дегидроформ в крови.

В группе больных с нейро-эндокринной формой диэнцефальной патологии обнаружен наиболее высокий уровень выделения

Таблица 1

Адреналиноподобные вещества крови у здоровых испытуемых и диэнцефальных больных (мкг %)

Испытуемые	Количество испытуемых	АПВ	ДАПВ	СА	КСп
Здоровые	81	$7,5 \pm 0,22$	$0,44 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,22$	$0,98 \pm 0,027$
Больные с диэнцефальным синдромом	126	$7,6 \pm 0,89$	$0,8 \pm 0,36$	$8,4 \pm 0,86$	$1,0 \pm 0,021$
из них:					
нейро-эндокринная форма	62	$7,9 \pm 0,38$	$0,7 \pm 0,17$	$8,6 \pm 0,5$	$1,05 \pm 0,08$
вегетативно-сосудистая форма	42	$6,9 \pm 0,43$	$1,0 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,2$
нарколепсия	27	$5,6 \pm 0,23$	$0,8 \pm 0,18$	$6,4 \pm 0,4$	$0,81 \pm 0,1$
нейро-трофическая форма	7	8,8	1,0	9,8	0,8

адреналина с мочой (в среднем $6,8 \text{ мкг/сутки}$), сочетающийся с повышенным содержанием норадреналина в моче ($50,9 \text{ мкг/сутки}$). У здоровых испытуемых среднее выделение адреналина с мочой составило $3,4 \text{ мкг/сутки}$, норадреналина — $31,0 \text{ мкг/сутки}$. Нейро-эндокринная группа характеризуется наиболее резким размахом колебаний в содержании адреналиноподобных веществ крови и выделения катехоламинов с мочой.

Например, у больных с несахарным диабетом на фоне общего повышения выделения адреналина в отдельных случаях экскреция достигала $60—70 \text{ мкг/сутки}$.

Обнаруженные сдвиги при нейро-эндокринной форме диэнцефальной патологии могут быть связаны как с первичным и вторичным вовлечением надпочечников в общее полигландулярное поражение, так и с компенсаторными сдвигами со стороны адренэргических медиаторов в ответ на изменения других гормональных и медиаторных систем.

Для вегетативно-сосудистой формы диэнцефальной патологии в период отсутствия кризов характерен относительно нормальный уровень адреналиноподобных веществ крови при некотором повышении дегидроформ. У этих больных с мочой в среднем выделяется такое же количество адреналина, как и у здоровых испытуемых ($3,5 \text{ мкг/сутки}$) при значительном повышении экскреции норадреналина ($53,9 \text{ мкг/сутки}$).

При изучении изменения содержания адреналиноподобных веществ у больных с вегетативно-сосудистой формой во время периодически появляющихся у них вегетативных приступов было

показано, что на высоте симпато-адреналового криза можно наблюдать заметное снижение содержания адреналиноподобных веществ и КСп. Этим изменениям обычно предшествует нарастание адреналиноподобных веществ в предкризовом периоде.

По данным Р. А. Соколинской, снижение содержания адреналиноподобных веществ на высоте криза сопровождается нарастанием в крови уровня ацетилхолина.

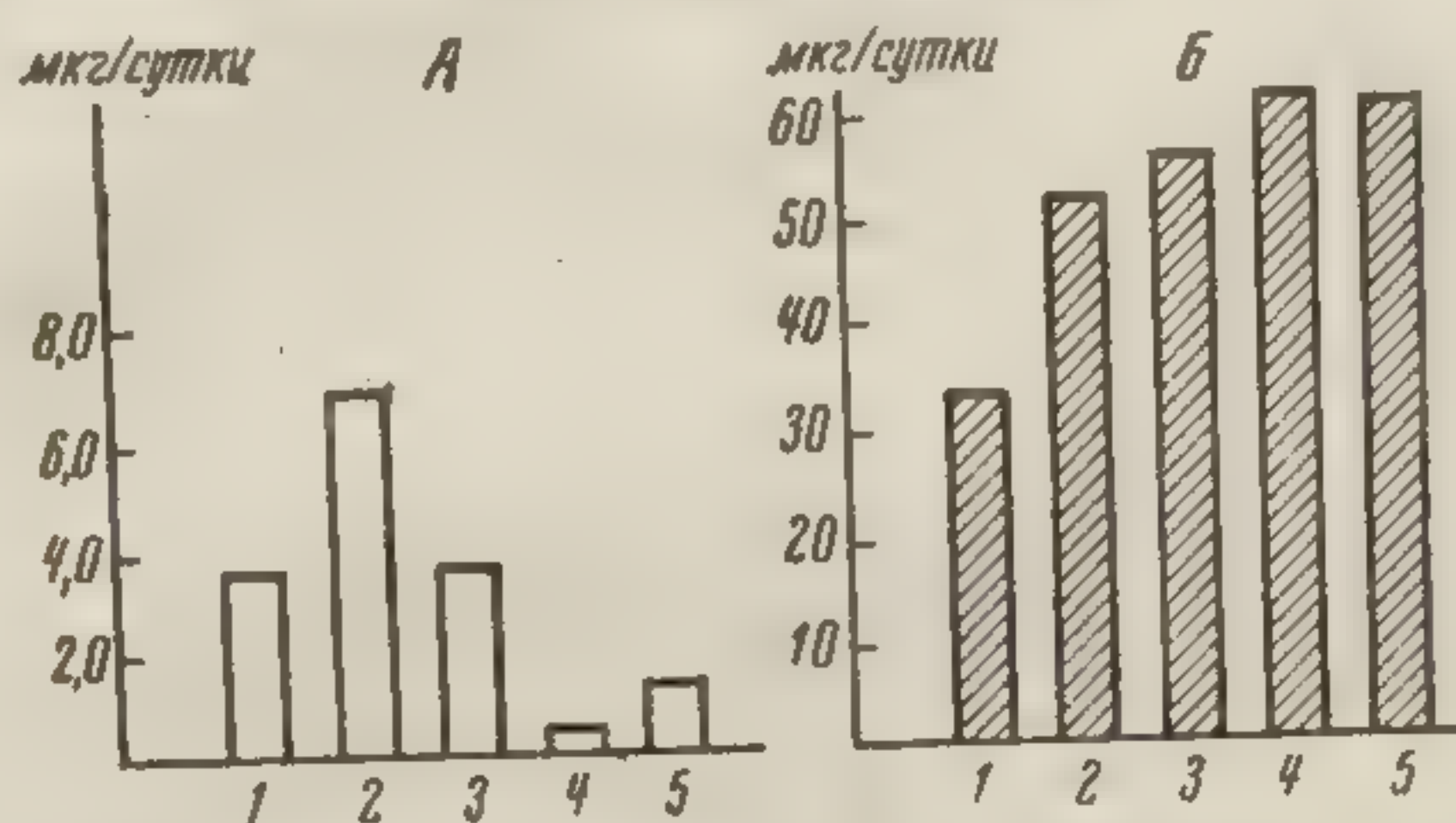


Рис. 1. Содержание адреналина и норадреналина в суточной моче у разных групп испытуемых (средние данные)

1 — здоровые испытуемые; 2 — нейро-эндокринная форма диэнцефального синдрома; 3 — вегетативно-сосудистая форма диэнцефального синдрома; 4 — нарколепсия; 5 — миастения. А — адреналин; Б — норадреналин

По-видимому, наблюдаемое снижение уровня адренэргических метаболитов, во время симпато-адреналового криза является компенсаторной реакцией организма, направленной на повышение тонуса парасимпатической нервной системы (Г. Н. Кассиль).

У больных с нарколепсией обнаружен, по сравнению с другими группами, самый низкий уровень выделения адреналина с мочой (0,6 мкг/сутки) при резком повышении выделения норадреналина (59,7 мкг/сутки).

Эти данные сочетаются с относительным понижением уровня адреналиноподобных веществ крови. После лечения больных ингибитором моноаминоксидазы — ипразидом — наряду с улучшением клинического состояния больных отмечалось повышение содержания адреналиноподобных веществ крови и выделения адреналина с мочой (Вейн, Райт, Соколинская, 1962).

Исследования содержания адренэргических метаболитов при некоторых формах нервно-мышечной патологии (миастения и миопатия), происхождение которых во многих случаях связывается с поражением гипоталамической области, позволили связать обнаруженные сдвиги в балансе катехоламинов с самой сущностью патологического процесса в мышцах (Перельман, Прихожан, Матлина, 1962; Матлина, Прихожан, 1962).

При миастении уровень адренолиноподобных веществ крови снижен; после введения антихолинэстеразных препаратов он повышается (рис. 2). Сопоставление сдвигов адренолиноподобных веществ с нарастанием мышечной силы и угнетением активности холинэстеразы показало, что после введения больным миастенией антихолинэстеразных препаратов нарастание адренолиноподобных веществ крови опережает все прочие изменения.

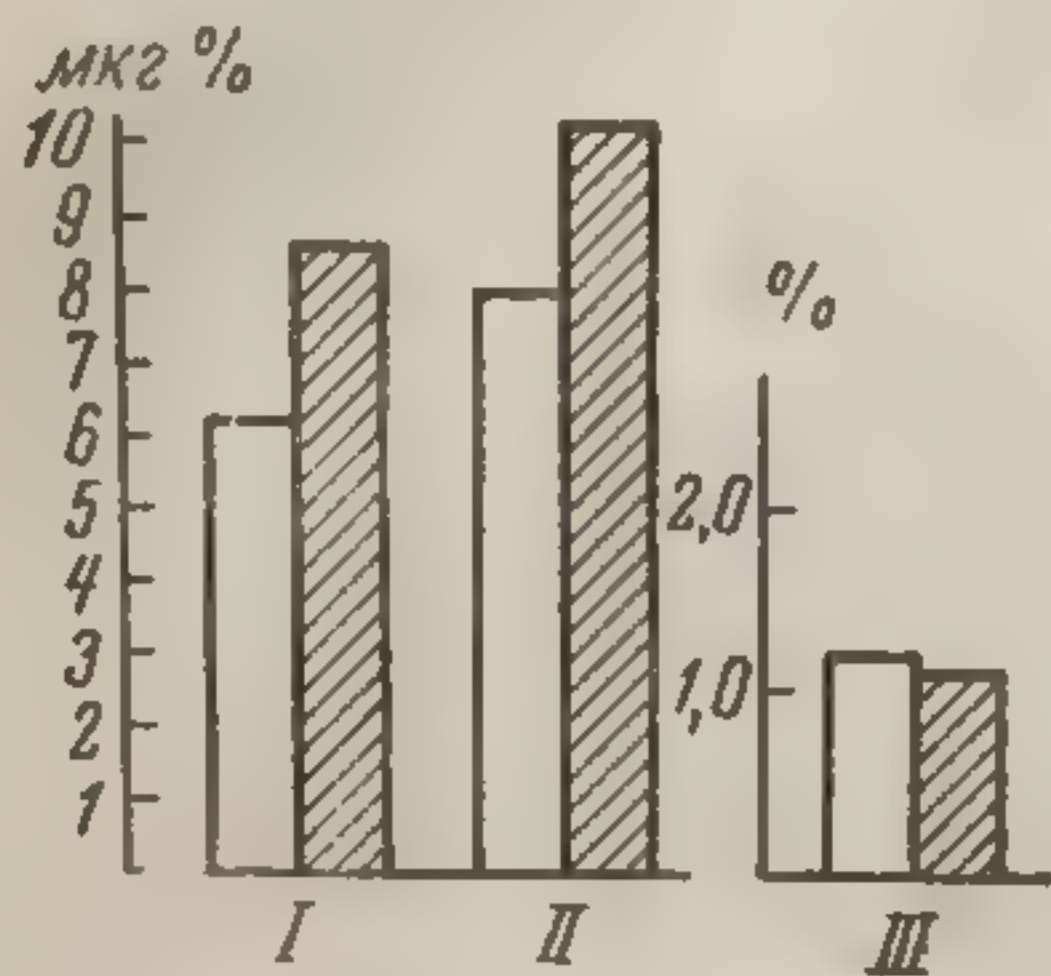


Рис. 2. Адренолиноподобные вещества в крови больных до и после введения прозерина

Белые столбики — до введения прозерина; заштрихованные — после введения. I — содержание адренолиноподобных веществ (АПВ); II — суммарного адренолина; III — коэффициент специфичности (КСп)

У больных миопатией, в еще большей степени, чем при миастении, снижена экскреция с мочой адренолина и повышено выделение норадренолина (Матлина и Шагал, 1961).

При введении АКТГ у больных миопатией и нарколепсией, в отличие от здоровых испытуемых, значительно повышалось выведение адренолина с мочой.

Сопоставление этих данных с экспериментальными исследованиями по влиянию АКТГ на обмен адренолина при морфологических нарушениях диэнцефальной области (Rapella, Maria, Gordon, 1956) позволяет думать о связи обнаруженных изменений с поражениями гипоталамуса.

Одной из закономерностей распределения адренолиноподобных веществ в крови по фракциям у здоровых людей является состояние взаимного их уравнивания.

Так, например, при повышении уровня адренолиноподобных веществ ($СА > 10$ мкг %) обычно снижается величина КСп ($КСп < 1$).

Это взаимное уравнивание обозначается как «сопряженная реакция» в отличие от «параллельной реакции», при которой

У больных миастенией снижена экскреция адренолина с мочой и повышено выделение норадренолина. На основании этих данных можно думать о значении адренэргических метаболитов в механизме возникновения и снятия миастенических явлений.

Необходимо отметить, что в группе больных миастенией с выраженными диэнцефальными расстройствами отсутствовали характерные для данного заболевания особенности в выделении катехоламинов. Возможно, что в этом случае на изменения в обмене катехоламинов, вызванные основным миастеническим процессом, накладываются сдвиги, связанные с поражением соседних гипоталамических ядер.

У здоровых испытуемых в состоянии покоя содержание АПВ и КСп в моче и крови находится в состоянии взаимного уравнивания. У больных миастенией и нарколепсией это состояние нарушается. У больных миастенией наблюдается повышение содержания АПВ и КСп в моче и крови. У больных нарколепсией наблюдается снижение содержания АПВ и КСп в моче и крови. Это состояние называется «сопряженной реакцией» в отличие от «параллельной реакции», при которой содержание АПВ и КСп в моче и крови повышается одновременно.

сдвиги АПВ и КСп идут в одном направлении (Уголева, 1960). У здоровых испытуемых при фоновых исследованиях наблюдается преобладание «сопряженных реакций», когда небольшие изменения в содержании адреналина легко компенсируются сдвигами в содержании норадреналина и других адреналиноподобных веществах. Состояния «напряжения» могут вызвать даже у здоровых людей временную «параллельную реакцию», что в известной степени характеризует нарушение компенсаторных механизмов.

У значительной части диэнцефальных больных соотношения между АПВ и КСп резко нарушены даже при фоновых исследованиях. Изменение одного из компонентов не приводит к противоположным по направлению сдвигам другого.

По А. М. Утевскому (1955), определенное значение для нормальной жизнедеятельности организма имеет способность образования дегидроформ из восстановленных адреналиноподобных веществ. Это свойство означает временный переход активно действующих адренэргических метаболитов в относительно неактивное состояние. Согласно полученным нами данным, наблюдаемое часто повышение уровня КСп (неокисленного адреналина) у диэнцефальных больных, как правило, сопровождается появлением в крови дегидроформ адреналиноподобных веществ. Возможно, что в подобных случаях организм как бы защищает себя от чрезмерного для него накопления неокисленных форм адреналина и переводит их в менее активную дегидроформу.

После проведения курса рентгенотерапии диэнцефальной области у обследованных больных на фоне улучшения клинического состояния отмечалась нормализация в содержании адреналиноподобных веществ крови и в выведении катехоламинов с мочой.

Результаты изучения влияния голодовой, тепловой, адреналиновой, инсулиновой и падутиновой проб на обмен адренэргических и холинэргических метаболитов позволяют выявить преимущественное преобладание симпатического или парасимпатического типа реакции, а также нарушение регуляторных и компенсаторных механизмов до и после проводимого целенаправленного лечения (Кассиль и сотрудники, 1959, 1961, 1962).

Больные с поражением гипоталамических образований, в отличие от здоровых испытуемых, реагируют при этом значительно более выраженными сдвигами в обмене катехоламинов (особенно при вегетативных кризах) и извращением нормальных ответных реакций.

Применение адреналиновой пробы (введение малых доз адреналина) показывает, что у здоровых людей преобладает «сопряженный» тип реакции. Это позволило предположить, что последний является более благоприятным для поддержания гомеостаза (Уголева, 1960). Это предположение согласуется с тем, что клинические реакции на адреналиновую нагрузку возникают чаще у людей с «параллельным» типом реакции.

На основании полученных данных можно думать, что у диэнцефальных больных, у которых клинические реакции также идут на фоне «параллельных» сдвигов адреналиноподобных веществ, нарушаются взаимно уравниваемые отношения между отдельными фракциями адреналиноподобных веществ. Сдвиги в содержании адреналиноподобных веществ, чрезмерно усиленные или чрезмерно ослабленные, могут сопутствовать или предшествовать выраженным клиническим реакциям у больных (табл. 2).

Таблица 2

Изменение АПВ в крови и клинические реакции на введение адреналина

Группа	Количество испытуемых	Число случаев реакции АПВ и КСп			
		«сопряженных»		«параллельных»	
		без клинической реакции	с клинической реакцией	без клинической реакции	с клинической реакцией
Здоровые испытуемые . . .	31	19	1	3	8
Диэнцефальные больные . .	24	6	5	2	11

Несколько иные соотношения складываются при введении малых доз инсулина (инсулиновая проба) здоровым испытуемым и диэнцефальным больным. В этих случаях, как при отсутствии клинической реакции, так и при ее развитии (у диэнцефальных больных она носит преимущественно симпатический характер), преобладают взаимно уравниваемые сдвиги в содержании адреналиноподобных веществ крови.

Таблица 3

Изменение выделения адреналина и норадреналина с мочой и клинические реакции на введение инсулина

Группа	Направление сдвигов	Без выраженной реакции		С выраженной реакцией	
		адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин
Здоровые испытуемые	Увеличение	6	6	1	—
	Уменьшение	2	4	1	1
	Без изменений	13	11	—	1
Диэнцефальные больные	Увеличение	12	2	8	6
	Уменьшение	3	10	1	5
	Без изменений	4	7	3	1

Определение
веществ, содержа-
щихся в моче (понижа-
ется (повышается)
веществ, содержа-
щихся в моче (понижа-
ется (повышается)
патомимическая
тонина). Изуче-

мм Н₂
— 140
— 130
— 120
— 110
— 100
— 90
— 80
— 70
— 60
— 50

Рис. 3. За-
ления, уро-

Г — больна
(вегетативн
ление (мм
(ммг%); 3—
(мм ртутн

при отсутствии
испытуемых в с
изменений в вы
время у больши
шение уровня а
При выраженной
ся увеличение эк
При поражени
ляторные и ком
адренэргических
полученных при
веществ с измене
(Б. М. Гехт, Э. Ш
у здоровых не
ламической обла
доз инсулина со
См. их статью в

Определение суммарного содержания адреналиноподобных веществ, определяемых микрометодом, показало, что при инсулиновой пробе содержание их колеблется в определенном ритме (повышаясь и понижаясь). Нарастание адреналиноподобных веществ обычно компенсируется повышением уровня парасимпатомиметических метаболитов (ацетилхолина, гистамина, серотонина). Изучение выделения А и НА с мочой показывает, что

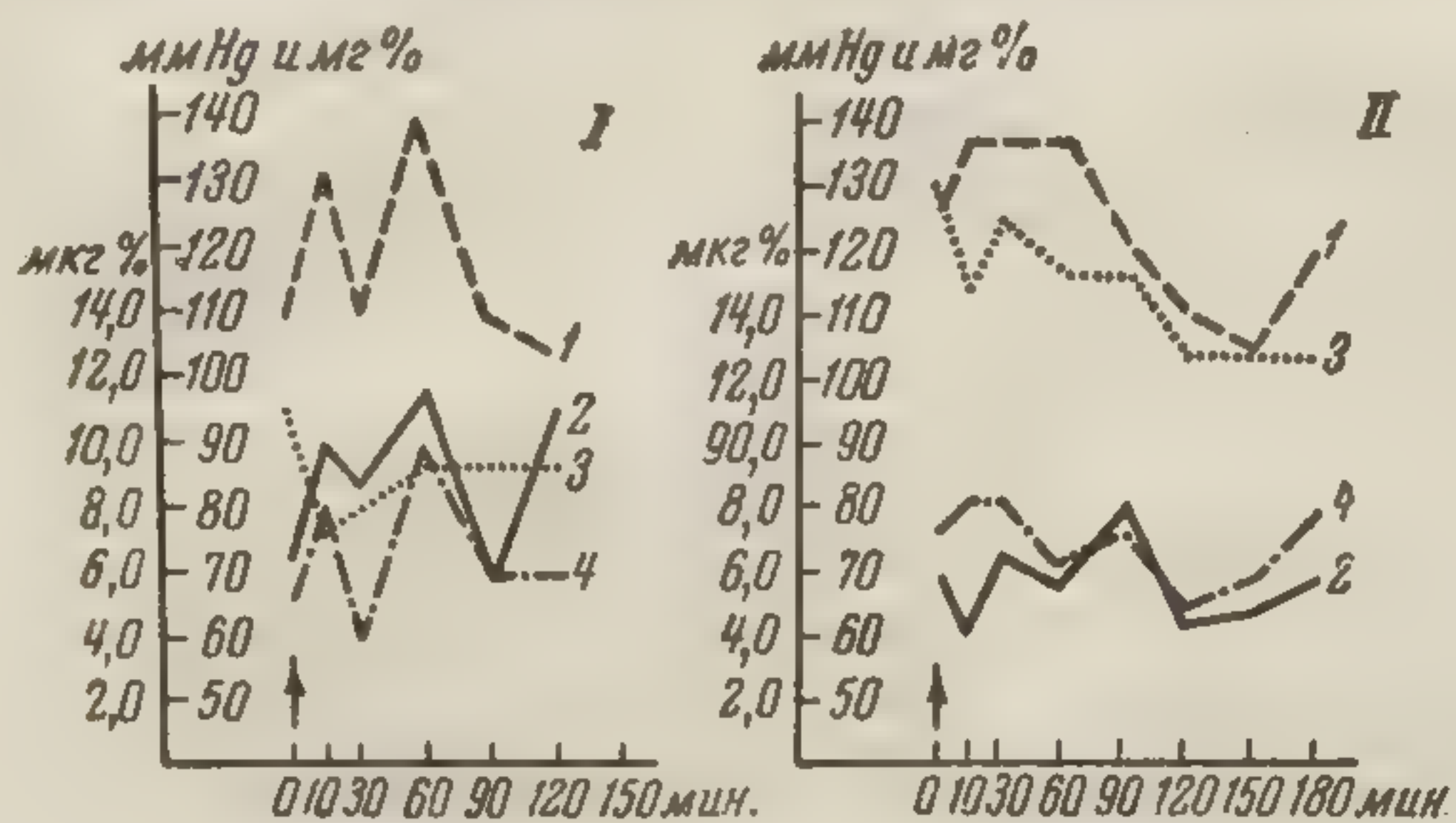


Рис. 3. Зависимость между изменениями артериального давления, уровня адреналиноподобных веществ и сахара крови при инсулиновой пробе

I — больная М-ва (нейро-эндокринная форма); II — больная Н-ва (вегетативно-сосудистая форма). 1 — систолическое кровяное давление (мм ртутного столба); 2 — адреналиноподобные вещества (мкг%); 3 — сахар крови (мг%); 4 — диастолическое кровяное давление (мм ртутного столба). Стрелкой ↑ обозначено введение инсулина (0,15 ед. на 1 мг веса)

при отсутствии выраженной клинической реакции у здоровых испытуемых в суточной моче не обнаруживается закономерных изменений ■ выделении адреналина и норадреналина. В то же время у большинства диэнцефальных больных отмечается повышение уровня адреналина ■ снижение норадреналина в моче. При выраженной клинической реакции преобладающим является увеличение экскреции адреналина (табл. 3).

При поражениях диэнцефальной области нарушаются регуляторные ■ компенсаторные функции, протекающие с участием адренэргических метаболитов. Об этом свидетельствуют данные, полученные при сопоставлении динамики адреналиноподобных веществ с изменениями сахара крови ■ артериального давления (Б. М. Гехт, Э. Ш. Матлина, А. Д. Соловьева, С. В. Уголева) ¹.

У здоровых испытуемых и у больных с поражением гипоталамической области через разные сроки после введения малых доз инсулина сопоставлялось содержание адреналиноподобных

¹ См. их статью ■ этой книге, стр. 159.

веществ крови, определяемых микрометодом, с уровнем сахара в крови и артериальным давлением. При этом оказалось, что, в отличие от здоровых испытуемых, у части больных с поражением гипоталамической области содержание адреналиноподобных веществ изменяется параллельно уровню сахара и артериального давления.

У этих больных, в отличие от здоровых испытуемых, при изменении уровня сахара крови и артериального давления одновременно параллельно меняется содержание адреналиноподобных веществ крови (рис. 3).

Можно думать, что при поражении диэнцефальной области могут нарушаться регуляторные и компенсаторные взаимодействия, существующие в здоровом организме между сдвигами в содержании сахара при введении инсулина и возникающими в этих условиях изменениями уровня адреналиноподобных веществ.

Изучение обмена катехоламинов показывает, что при диэнцефальной патологии значительно нарушаются регуляторные и компенсаторные процессы в организме. Это выражается не только в количественных, но и в качественных сдвигах, анализ которых во многих случаях имеет важное значение для диагностики разных форм заболевания, для выработки патогенической терапии и для контроля над ее эффективностью.

Л и т е р а т у р а

- Вейн А. М., Райт М. Л., Соколинская Р. А. В кн.: Материалы 1-го совещания по клинической биохимии. Рига, 1962, стр. 97.
- Гращенко Н. И. Тер. архив, 1956, 28, 1, 3.
- Гращенко Н. И. В сб.: Вопросы физиологии и патологии диэнцефальной области. М., 1958, стр. 5.
- Гращенко Н. И. В кн.: Сосудистые и инфекционные заболевания нервной системы ■ диэнцефальной формы патологии. М., Медгиз, 1959, стр. 199.
- Гращенко Н. И., Кассиль Г. Н. Ж. невропатол. и психиатрии, 1958, 58, 12, 1446.
- Гращенко Н. И., Кассиль Г. Н. Вестник АМН, 1960, 10, 3.
- Гращенко Н. И., Кассиль Г. Н., Латаш А. П., Ордынец Г. В. Ж. высш. нервн. деят., 1960, 10, 1, 10.
- Кассиль Г. Н. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Тезисы докладов. Харьков, 1961, стр. 51.
- Кассиль Г. Н. II Всесоюзная конференция эндокринологов. М., Медгиз, 1962, стр. 201.
- Кассиль Г. Н. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 289.
- Кассиль Г. Н., Вайсфельд И. Л., Матлина Э. Ш., Соколинская Р. А., Уголева С. В., Шрейберг Г. Л. В кн.: V Междунар. биохим. конгресс. Рефераты секц. сообщений, т. 22. М., Изд-во АН СССР, 1961, стр. 173.
- Кассиль Г. Н., Матлина Э. Ш. Докл. АН СССР, 1957, 117, 6, 1085.
- Кассиль Г. Н., Матлина Э. Ш., Соколинская Р. А. Бюлл. экспер. биол. и медиц., 1959, 48, 12, 31.

- Кассиль Г. Н., Матлина Э. Ш., Соколинская Р. А. Докл. АН СССР, 1959, 126, 2, 446.
- Матлина Э. Ш. В кн.: Исследование функционального состояния коры надпочечников и симпато-адреналовой системы в клинике и эксперименте. М., 1963, 142.
- Матлина Э. Ш. Лабор. дело, 1962, 5, 26.
- Матлина Э. Ш., Прихожан В. М. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Тезисы докладов. Харьков, 1961, стр. 73.
- Матлина Э. Ш., Прихожан В. М. Проблемы эндокринол. и гормонотерапии, 1962, 8, 5, 63.
- Матлина Э. Ш., Шагал Д. И. В кн.: Годичн. научн. сессия Всес. инст. эксперим. эндокринологии. Тезисы докладов. М., 1961, стр. 60.
- Уголева С. В. Проблемы эндокринол. и гормонотерапии, 1960, 6, 5, 103.
- Перельман Л. Б., Прихожан В. М., Матлина Э. Ш. Бюлл. эксперим. биол. и медиц., 1962, 5, 76.
- Утевский А. М. Проблемы эндокринол. и гормонотерапии, 1955, 1, 1, 19.
- Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
- Brücke F., Kaindl F., Kobinger W., Kraupp O., Mayer H. Arch. Exptl Pathol. und Pharmacol., 1953, 219, 3, 169.
- Brücke F., Kaindl F., Mayer H. Arch. Int. pharmacodyn., 1952, 88, 4, 407.
- Conley C., Gellhorn E. Acta Neuroveget. (Wien), 1953, 8, 287.
- Duner H. Acta physiol. scand., 1953, 28, Suppl. 102.
- Houssay B. A., Molinelli E. C. r. Soc. biol., 1925, 93, 1454.
- Euler U. S. Noradrenaline. Springfield, Illinois, 1956.
- Euler U. S. Pathophysiological diencephalica. Milana, 1958, p. 188.
- Euler U. S., Folkow B. Acta physiol. scand., 1958, 42, 3—4, 313.
- Folkow B., Euler U. S. Circulat. Res., 1954, 2, p. 191.
- Gellhorn E., Redgate E. Arch. Internat. physiol., 1958, 66, 2, 145.
- Goldfien A., Ganong N. Federat. Proc., 1958, 17, 56.
- Magoun H., Ranson S., Hetherington A. Amer. J. Physiol., 1937, 119, 615.
- Rapella C. E., Moria F., Gordon. Compt. rend. soc., 1956, 150, 1615.
- Tatuzi, Tsutomu. Tohoku J. exp. Med., 1953, 58, 105.
- Tigyi A., Puppi A., Lissak K. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1959, 16, 1, 41.
- Vogt M. T. Physiol., 1954, 123, 3, 451.

Адреналиноподобные вещества и сахар крови при введении небольших количеств инсулина в норму и при некоторых формах поражения диэнцефальной области

Канд. мед. наук **Б. М. Гехт**, канд. биол. наук **Э. Ш. Матлина**,
канд. мед. наук **А. Д. Соловьева**, **С. В. Уголева**

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции АН СССР (зав. — действ. член АМН СССР,
член-корр. АН СССР, проф. Н. И. Гращенков)

Для физиологии и патологии диэнцефальной области головного мозга большое значение имеет обмен катехоламинов, качественному и количественному изучению которого посвящен ряд работ, выполненных в нашей лаборатории. Значительная часть исследований проводилась при различных функциональных про-

бах и нагрузках. Одной из таких нагрузок является подкожное введение инсулина.

Как известно, введение инсулина, вызывая гипогликемическую реакцию, приводит к выбросу адреналина из надпочечников (Bugdenas et al., 1960; Cier, Klepping, 1956; Eränko, 1952; Maasaaku et al., 1958), нарастанию его содержания в надпочечниковой вене (Dupér, 1954), в общем кровяном русле (Weil-Malherbe, Bone, 1954; Millar, 1956), тканях (Montagu, 1955) и к увеличению экскреции адреналина с мочой (Grawford, Law, 1958; Elmadjian et al., 1956; Luft, Euler, 1956). Многие авторы полагают, что действие инсулина обусловлено влиянием гипогликемии (Goldfien et al., 1958). Мы вводили подкожно относительно небольшие дозы инсулина и наблюдали гипогликемическую реакцию не во всех случаях. Механизм влияния инсулина на обмен адреналина до сих пор недостаточно изучен. Имеются указания (Dupér, 1954), что это влияние осуществляется через гипоталамическую область.

Задачей нашего исследования явилось выявление связи между изменениями уровня сахара крови и сдвигами в содержании адреналиноподобных веществ при введении инсулина здоровым испытуемым и больным с различными формами поражения диэнцефальной области.

Инсулиновая нагрузка проведена у 38 здоровых испытуемых и 47 больных с различными клиническими проявлениями патологии гипоталамических отделов мозга (диэнцефальным синдромом). Испытуемым натошак внутримышечно вводилось 0,1—0,15 ед. инсулина на 1 кг веса. До и через 10 или 30 мин. после инъекции препарата из локтевой вены брали кровь на исследование содержания адреналиноподобных веществ, определяемых методом Шоу в модификации А. М. Утевского и М. Л. Бутом (1947). При этом определялась фракция адреналиноподобных веществ (АПВ), дегидроформы адреналиноподобных веществ (ДАПВ), суммарное содержание обеих фракций (СА) и коэффициент специфичности (КСп), по изменению которого можно косвенно судить о содержании адреналина в крови.

В исходном фоне и через 10, 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин., наряду с измерением артериального давления, пульса и наблюдением за состоянием испытуемых, из пальца руки брали кровь на исследование сахара (по Хагедорн — Иенсену) и адреналиноподобных веществ, определяемых микрометодом (Матлина, 1962).

Как показали наши исследования, подкожное введение малых доз инсулина приводит у большинства обследованных больных и здоровых лиц к снижению уровня сахара в крови (табл. 1).

В относительно небольшом числе наблюдений уровень сахара на всем протяжении исследования оставался стабильным. Примерно у 23% здоровых и 20% больных введение инсулина вызы-

вало парадоксальную реакцию — увеличение концентрации сахара в крови. Однако гипергликемия после введения инсулина сменялась обычно в этих случаях фазой снижения уровня сахара в крови. У 37% здоровых и 31% больных наблюдалась двухфазная реакция, т. е. смена фаз нарастания и уменьшения уровня сахара в крови. Изменения концентрации сахара в крови наступали у больных несколько раньше, чем у здоровых. У здоровых испытуемых снижение (или повышение) уровня сахара крови было выражено в большей степени, чем у больных. Среди больных значительно чаще, чем у здоровых испытуемых, наблюдалась волнообразная двух- и трехгорбая сахарная кривая.

Таблица 1

Изменение концентрации сахара в крови после подкожного введения инсулина

Реакция	Здоровые	Больные с диабетическим синдромом
Уменьшение	22	31
Из них с последующим увеличением концентрации сахара (двухфазные)	2	10
Нарастание	8	9
Из них с последующим уменьшением концентрации сахара (двухфазные)	5	5
Не изменилась	5	5

В преобладающем числе случаев изменение уровня сахара в крови предшествует развитию клинической реакции. Поэтому естественно предположить, что изменение концентрации сахара, наступающее после введения инсулина, является одним из факторов, приводящих к нарушению вегетативного равновесия.

Обращает внимание то обстоятельство, что повышение артериального давления, тахикардия и другие признаки сдвига вегетативного равновесия в сторону преобладания тонуса симпатической нервной системы наблюдались как у больных со снижением, так и с повышением уровня сахара в крови (Кассиль, Гехт, Соловьева, Уголева, 1964). На основании этих данных можно думать о возможном влиянии инсулина на вегетативное равновесие не только через гипогликемическую фазу.

Для анализа этой стороны влияния инсулина мы сопоставили уровень адренэргических метаболитов с изменением уровня сахара в крови при инсулиновой нагрузке.

У 18 больных с поражением диабетической области и 24 здоровых испытуемых сопоставлялись изменения КСп с направлением сдвигов сахара крови на 10—30-й минуте после введения инсулина. У половины испытуемых (9 больных и 12 здоровых)

КСп менялся в направлении сдвигов сахара, а у остальных — сдвиги шли в противоположном направлении. Это говорит о том, что изменения в уровне адреналиноподобных веществ при введении инсулина могут не зависеть от гипогликемии.

У пяти здоровых испытуемых и пяти диэнцефальных больных изменения сахара в крови при введении инсулина отсутствовали, но у восьми из этих испытуемых наблюдались сдвиги со стороны КСп, у двух со стороны АПВ.

Для более детального сопоставления динамики адреналиноподобных веществ и сахара крови у 30 здоровых испытуемых и 20 больных с диэнцефальным синдромом производились определения АПВ микрометодом в течение трех часов после введения инсулина.

В течение первых 10 мин. после введения инсулина у здоровых испытуемых и у больных с поражениями диэнцефальной области нарастание и снижение уровня АПВ в крови одинаково часто наблюдалось у больных с повышением или уменьшением уровня сахара в крови. К 30-й минуте у большинства здоровых испытуемых уменьшение уровня сахара сочеталось с повышением концентрации АПВ, а развивающаяся после введения инсулина гипергликемия приводила к уменьшению уровня АПВ.

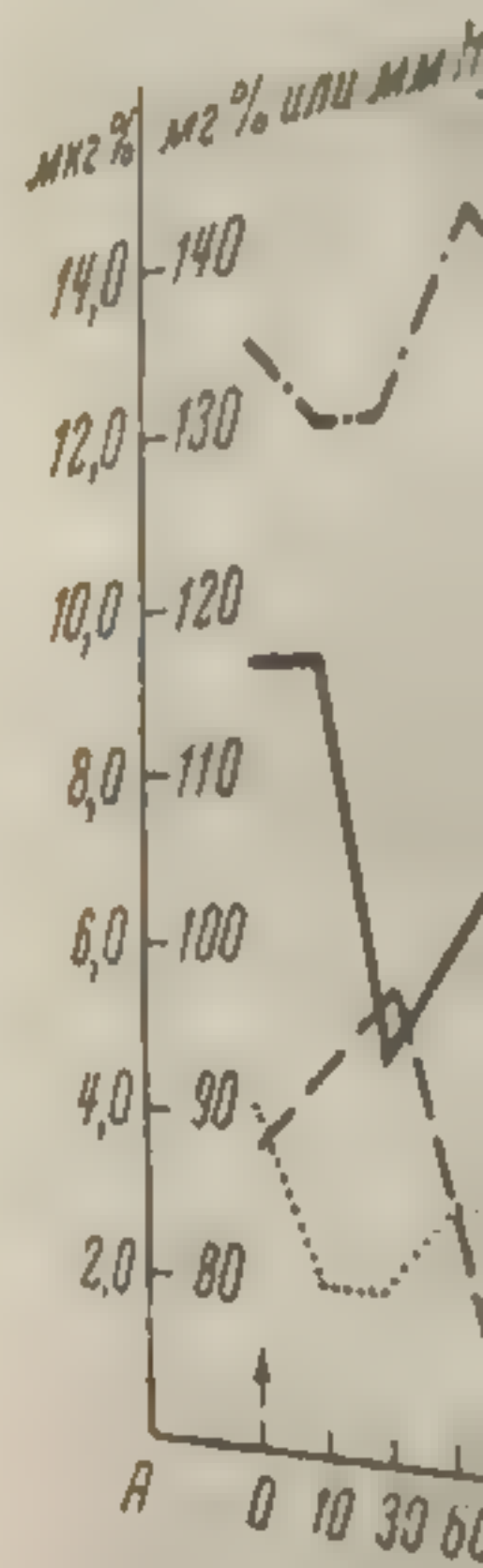
У больных с поражениями диэнцефальных отделов мозга такой закономерности отметить не удалось. Во многих случаях наблюдался параллелизм между изменениями уровня АПВ и сахара крови, а также АПВ и величиной артериального давления (см. рис. 1).

Обращает внимание, что изменения содержания адреналиноподобных веществ так же, как и сахара крови, происходят волнообразно, медленно достигая исходного уровня. При этом необходимо отметить, что число колебаний уровня адреналиноподобных веществ у больных значительно превышало наблюдаемое у здоровых испытуемых.

Результаты наших исследований показывают, что при введении инсулина изменения концентрации сахара неоднозначны: наряду с гипогликемической реакцией, отмечаемой у большинства здоровых и больных с поражением гипоталамуса, происходили гипергликемические реакции. Проведенное нами ранее сопоставление уровня сахара в крови с колебаниями вегетативного равновесия, определяемыми по клиническим показателям, позволило предположить, что гипогликемические изменения не являются единственным фактором, вызывающим колебания вегетативного равновесия.

Сопоставление динамики адреналиноподобных веществ и сахара крови показало, что в ряде случаев изменения содержания адреналиноподобных веществ предшествуют сдвигам уровня сахара в крови. На основании этих данных можно думать, что инсулин может влиять на адренэргическую систему не только

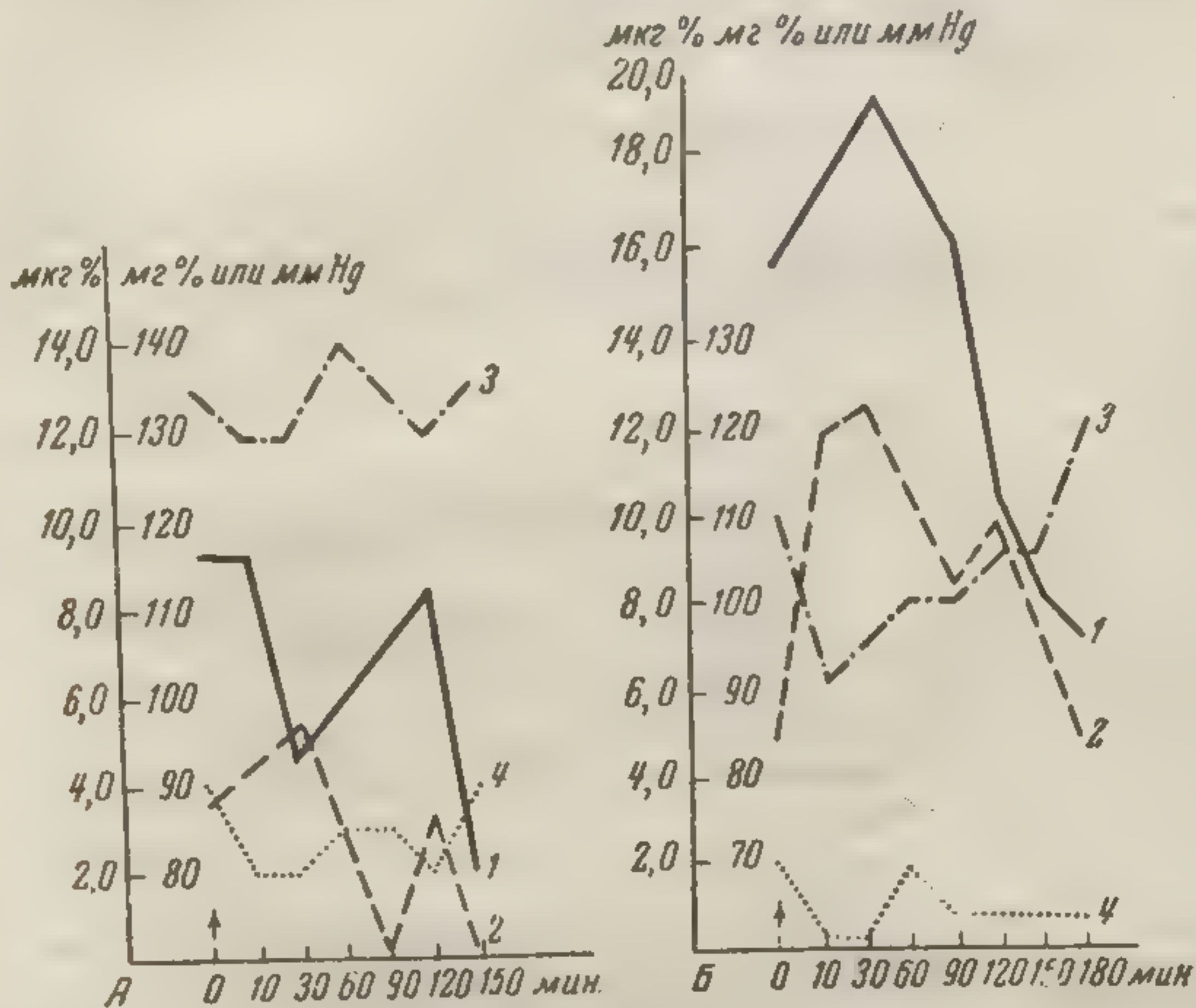
через вызываемые
нии Эйлера, Икоса
казано, что гипогликемия
содержания адреналина.



Изменение концентрации адреналиноподобных веществ и сахара крови у здорового испытуемого (А) и больного с диэнцефальным синдромом (Б) в течение 60 минут после введения инсулина. 1 — артериальное давление (в мм рт.ст.). Стрелкой ↑ обозначено введение инсулина.

При патологии регуляторных функций гипоталамуса и гипофиза нарушается взаимосвязь между уровнем адреналиноподобных веществ и уровнем сахара в крови. Наши данные еще раз подтверждают, что гипогликемия в нашей лаборатории (согласно данным Котлянского, 1960), сопровождается повышением уровня адреналиноподобных веществ. Этот эффект, как мы уже отмечали, является следствием воздействия инсулина на адренэргическую систему. Внутренняя среда организма отвечает на это повышением уровня адреналиноподобных веществ, что приводит к возникновению гипергликемии. Таким образом, в последующих исследованиях необходимо учитывать влияние не только

через вызываемые им гипогликемические реакции. В исследовании Эйлера, Икоса и Люфта (Euler, Ikkos, Luft, 1961) также показано, что гипогликемия — не единственный стимул изменения содержания адреналина в крови при введении инсулина.



Изменение концентрации адреналиноподобных веществ (АПВ) и сахара крови после введения инсулина

А — здоровый испытуемый Д-в; Б — больной Г-в с поражением диэнцефальной области. 1 — АПВ (в мкг %); 2 — сахар (в мг %). Артериальное давление (в мм ртутного столба): 3 — максимальное; 4 — минимальное. Стрелкой ↑ обозначено введение инсулина (0,15 ед. на 1 кг веса)

При патологии гипоталамических образований могут нарушаться регуляторные и компенсаторные отношения, определяющие взаимосвязь между уровнем сахара и содержанием адреналиноподобных веществ.

Наши данные еще раз подтверждают точку зрения, развиваемую в нашей лаборатории (Кассиль, 1961; Гращенков, Кассиль, 1960), согласно которой на введение гормональных препаратов организм отвечает совокупностью приспособительных реакций, предотвращающих и сглаживающих возможный сдвиг в составе внутренней среды. Различные внешние воздействия являются толчком к возникновению в организме цепных реакций, выражающихся в последовательных фазовых колебаниях. Индивидуальная реакция организма зависит не столько от непосредственного влияния незначительных количеств быстро разрушаю-

щегося активного начала, сколько от вторичного образования и поступления продуктов межуточного обмена органов и тканей.

При нарушении систем регуляции и компенсации у больных с поражением гипоталамической области нарушается взаимосвязь между отдельными компонентами, что приводит к резко выраженным клиническим реакциям, наблюдаемым у многих больных.

Литература

- Гращенко Н. И., Кассиль Г. Н., Латаш Л. П., Ордынец Г. В. Ж. высш. нервн. деят., 1960, 10, 1, стр. 10.
Кассиль Г. Н. В кн.: Вопросы физиол. и патологии эндокр. желез. Тез. докл. Харьков, 1961, стр. 51.
Кассиль Г. Н., Гехт Б. М., Соловьева А. Д., Уголева С. В. Ж. невропатол. и психиатрии, 1964.
Матлина Э. Ш. Лабор. дело, 1962, 5, 26.
Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
Bugdenas S., Euler U. S., Hokfelt B. Acta physiol. scand., 1960, 49, 1, 21.
Cier J. T., Klepping J. Compt. rend. Soc. biol., 1956, 150, 1560.
Crawford T. B. B., Law W. Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 35.
Duner H. Acta physiol. scand., 1954, 32, 63.
Elmadjian F., Lamson F., Frelman H., Neri R., Varjabedian L. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1956, 16, 876.
Euler U. S. Circulat. Res., 1956, 4, 6, 647.
Euler U. S., Ikkos D., Luft R. Acta endocrinol., 1961, 38, 3, 441.
Eränko O. Acta anat., 1952, 16, Suppl. 10, 6.
Goldfien A., Zileli M., Sheref, Despointes R. H., Bethune J. E. Endocrinology, 1958, 62, 6, 749.
Luft R. E., Euler U. S. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1956, 16, 1017.
Masaaku J., Tohoku J. Exptl Med., 1958, 68, 3—4, 279.
Millar R. A. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1956, 118, 4, 435.
Montagu K. A. Nature, 1955, 176, 555.
Weil-Malherbe H., Bone A. D. J. Endocrinol., 1954, 11, 285.

Катехоламины

при некоторых формах нарушения бодрствования

Канд. мед. наук **А. М. Вейн**, **М. Л. Райт**,
канд. биол. наук **Э. Ш. Матлина**

Лаборатория клинической нейрофизиологии АМН СССР и Лаборатория
нейро-гуморальной регуляции АН СССР (зав. — член-корр. АН СССР
проф. Н. И. Гращенко)

Механизмы, определяющие смену сна и бодрствования, поддерживающие эти состояния, очень сложны. В конце прошлого и начале XX в. получили распространение так называемые гуморальные теории сна, связывающие его возникновение с накоплением в организме гипнотоксинов, молочной кислоты, различных

продуктов «утомления». Однако в настоящее время наиболее аргументированны так называемые «нервные» теории, придающие ведущую роль в смене сна и бодрствования нейрофизиологическим механизмам. Указанные состояния являются несомненно отражением функционального состояния всей нервной системы в целом, внутри которой имеются структуры, играющие наиболее ответственную роль в осуществлении этих процессов. Прежде всего к ним относятся гипоталамо-мезенцефальные отделы ретикулярной формации ствола мозга. Выяснилось, что неспецифические восходящие активирующие влияния ретикулярной формации имеют решающее значение в поддержании бодрствования, а блокада их ведет к развитию сонливости. На фоне указанных представлений вновь встал вопрос о значении гуморальных факторов в поддержании бодрствования. Структуры ретикулярной формации оказались высокочувствительными к различным химическим воздействиям, что определяется повышенной проницаемостью в этих отделах гемато-энцефалического барьера и наличием большого числа синаптических образований, реагирующих на адреномиметические и холиномиметические гуморальные вещества. Рядом работ было показано, что внутривенное введение адреналина ведет к развитию электроэнцефалогической и поведенческой реакций пробуждения. Указанные предпосылки обусловили интерес к изучению гуморальных факторов, регулирующих смену сна и бодрствования.

Наши исследования были проведены на больных, страдающих нарколепсией, основными проявлениями которой являются приступы дневных засыпаний и аффективной потери мышечного тонуса. Особенностью сна и период пароксизма была абсолютная схожесть его с физиологическим сном, что делало указанных больных адекватной моделью для изучения нейро-гуморальных механизмов сонливости. Клиника и патогенез нарколепсии изложены в наших ранее опубликованных работах (Вейн, Гращенков, 1962; Вейн, 1963), на основании которых мы пришли к выводу о нарушениях в гипоталамо-мезенцефальной области при этом заболевании.

Нашей задачей являлось исследование фонового содержания адреналиноподобных веществ в крови, адреналина и норадреналина в моче. Работами нашей лаборатории (Кассиль, 1961) было показано, что применение функциональных нагрузок позволяет более глубоко и адекватно оценить состояние симпатoadреналовой системы. В связи с этим мы применили некоторые функциональные нагрузки, а также целенаправленную терапию при нарушениях бодрствования, складывающихся в клинику нарколепсии.

Содержание в крови адреналиноподобных веществ определялось методом Шоу в модификации А. М. Утевского и М. П. Бутом (1947). При этом выделялись фракция адреналиноподобных

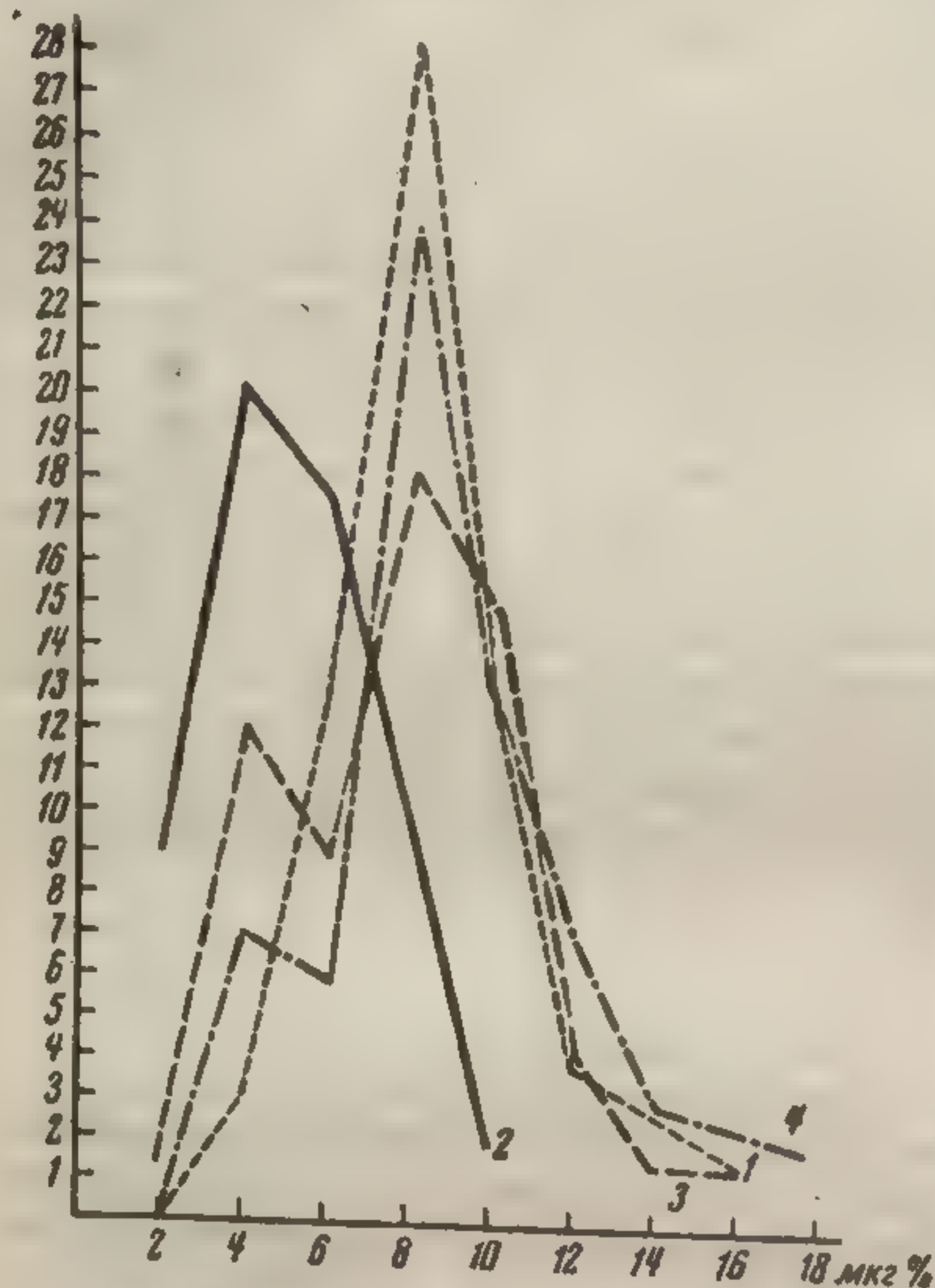
веществ (АПВ), дегидроформы (ДАПВ), суммарное содержание обеих фракций (СА) и коэффициент специфичности (КСп), по изменению которого можно косвенно судить о содержании неокисленного адреналина в крови.

В суточном количестве мочи производилось определение адреналина (А) и норадреналина (НА) флюорометрическим методом

Эйлера и Лишайко в модификации Э. Ш. Матлиной (1963).

Испытуемым натощак внутримышечно вводилось 0,1—0,15 ед. инсулина на 1 кг веса. Кровь бралась до и через 30 мин. после введения инсулина. При введении АКТГ (20 ед. пролонгированного препарата) кровь исследовалась до и через 2 часа после введения; А и НА определялись в моче, собранной в течение 2 дней до пробы, в день пробы и в течение двух последующих дней.

Всего обследовано 27 больных нарколепсией. У большинства из них содержание АПВ в крови, по сравнению с нормой, снижено (в среднем $5,6 \pm 0,22$ мкг% при $7,5 \pm 0,22$ мкг% у здоровых). При сопоставлении распределения уровня АПВ у



Содержание АПВ в крови у разных групп испытуемых (кривые распределения Гаусса)

1 — здоровые испытуемые; 2 — больные нарколепсией; 3 — дизэнцефальные больные с нейро-эндокринной формой; 4 — дизэнцефальные больные с вегетативно-сосудистой формой; ордината — % от числа обследованных

здоровых, при нарколепсии и других формах гипоталамической патологии на гауссовской кривой (см. рисунок) отчетливо видно смещение кривой распределения при нарколепсии в сторону низкого содержания АПВ. КСп у большинства больных был ниже единицы, во многих случаях ниже 0,6 (в среднем 0,8 при 0,98 в норме). Исследование мочи выявило низкий уровень экскреции А (в среднем 0,6 мкг/сутки при норме 3,4 мкг/сутки; колебания выделения от 0 до 6 мкг/сутки у больных нарколепсией, а у здоровых — от 1,0 до 13,3 мкг/сутки). Выделение НА с мочой у

больных нарколепсией несколько повышено (в среднем 59,7 мкг/сутки при 30,9 мкг/сутки в норме). Было показано, что у здоровых людей экскреция НА превышает 20 мкг/сутки лишь в 20% случаев, у больных же нарколепсией — в 60% случаев. Колебания выделения НА составили у больных от 10 до 100 мкг/сутки, а у здоровых — от 2,5 до 79,8 мкг/сутки.

Частично наши результаты соответствуют данным, полученным Керки (Kärki, 1956), об уменьшении экскреции А и НА ■ ночное время, причем уровень НА снижается ■ этих условиях в меньшей степени, чем А. Полученные результаты позволяют сделать вывод о пониженном содержании А ■ крови и низкой экскреции его с мочой при нарколепсии. НА же снижен ■ крови (судя по АПВ) ■ выделяется в повышенных количествах с мочой. Увеличенное содержание НА ■ моче, на основании наших данных, объяснить трудно, можно высказать лишь два предположения:

1. Увеличение экскреции НА может быть результатом компенсаторного увеличения его содержания в организме в ответ на низкое содержание А; 2. Низкий уровень содержания НА в крови связан с его повышенной экскрецией.

Наибольшее значение, с нашей точки зрения, имеет содержание в крови А, оказывающего большее, чем НА, влияние на поддержание уровня бодрствования. Важно подчеркнуть, что полученные гуморальные сдвиги сочетаются с обнаруженным у исследованных нами больных усилением трофотропных парасимпатических функций, определяемое как клинически, так и по содержанию в крови ацетилхолина (Вейн, Райт, Соколинская, 1962).

Таким образом, низкое содержание АПВ в крови и сниженная экскреция А с мочой обнаружены у больных с низким уровнем бодрствования, связанным с недостаточностью адренэргических структур ретикулярной формации. Все указанные соотношения не являются случайными и указывают на роль периферической гуморальной стимуляции в деятельности тонических структур ретикулярной формации ствола мозга. Низкий уровень А и КСп в крови и низкие величины экскреции А с мочой позволяют высказать предположение о недостаточной функции мозгового слоя надпочечников, что ■ известной мере коррелирует и со слабостью коркового отдела надпочечников у таких больных (Шрейберг, 1963).

Проведенные исследования не могли дать ответ на вопрос о характере недостаточности мозгового слоя надпочечника (функциональной или органической). В связи с этим были проведены исследования с функциональными нагрузками.

Были использованы две функциональные пробы: инсулиновая и АКТГ. Первая из них может считаться в определенной мере специфичной для выявления состояния симпатoadреналовой си-

системы, вторая, являясь менее специфичной в этом плане, больше характеризует состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

В нашей лаборатории (Матлина, Шагал, 1961) было показано, что введение АКТГ здоровым людям вызывает сдвиги в экскреции А в 45% наблюдений, ■ у больных с миопатией увеличение экскреции А наблюдается в 90%. Ряд авторов у больных ревматизмом и здоровых людей выявили уменьшением экскреции НА и отсутствие реакции со стороны А после введения АКТГ.

Введение АКТГ проведено восьми больным. АПВ в крови увеличились у пяти больных, у одного уменьшились, у двух изменений в содержании АПВ не было. КСп увеличился у двух исследуемых, у шести уменьшился и у одного остался без изменений. Экскреция А с мочой в первый день введения АКТГ увеличилась у шести больных, у одного осталась без изменений и у одного больного уменьшилась. Выделение НА с мочой ■ первый день введения АКТГ у шести уменьшилось, у двух осталось без изменений. У большинства больных с нарколепсией в ответ на введение инсулина отмечено снижение уровня сахара в крови и увеличение содержания АПВ. КСп при этом менялся менее выражено.

Рядом авторов (Budgenas et al., 1960; Outschoorn, 1952; Udenfriend et al., 1953) было показано, что введение инсулина приводит к выбросу А из надпочечника. В нашей лаборатории обнаружено изменение ■ содержании АПВ в крови у здоровых испытуемых и больных с другими формами гипоталамической патологии при инсулиновой нагрузке (Матлина, 1963).

Проведенные в этой серии исследования выявили достаточную реактивность симпато-адреналовой системы у больных с нарколепсией ■ ответ на применение нагрузок ■ позволили сделать вывод о функциональной (а не органической) недостаточности мозгового слоя надпочечника при нарколепсии.

В связи с установлением факта о недостаточности симпато-адреналовой системы у больных нарколепсией и представлений о патогенетической роли такой недостаточности нами проведено лечение этих больных ингибитором моноаминоксидазы — ипразидом; в связи с обнаруженным повышением тонуса парасимпатической системы — лечение центральным холинолитиком — циклодолом.

Для адренэргических гормонов-медиаторов характерен ряд перекрещивающихся путей превращения (катехино-хиноидный, аминоксидазный, оксиметилирование, протеидизация, связывание серной и глюкуроновой кислотами). По мнению ряда исследователей, важная роль в этих процессах принадлежит аминоксидазному пути (Blaschko et al., 1937; Axelrod, Tomchick, 1958). У 11 больных из 15 под влиянием ипразида (50—100 мг/сутки)

отмечено увеличение
ТАПВ у девяти б
КСп закономерно
чение АПВ проис
тивные. При иссле
что у шести больн
шения количества
ного больного. Че
удалось. Таким об
привел к нарастан
мочой.

При лечении
15 отмечено увели
уменьшение и у д
шились у восьми
у четырех больных
предполагать о п
Экскреция А и Н
изменилась. В лит
и отдельные кли
влиянии ипразида
чие стимулирующ
Следует учесть, чт
с накоплением в мо

Проведенные н
вень содержания А
ятнее всего, связа
ника. Было также
является результа
данные, а также
исследованиях с в
о влиянии наруш
желез внутренней
у указанной групп
мо-мезенцефальны
лизуются адренэрг
ствола мозга. Возн
занных мозговых
ность, в свою очере
ния, связанное со
Именно поэтому, до
ских средств увели
мы наблюдали соот
шении сонливости д

отмечено увеличение содержания АПВ в крови на 2,6 мкг%. ДАПВ у девяти больных уменьшились, у шести не изменились, КСп закономерно не менялся. Можно предположить, что увеличение АПВ происходит за счет перехода окисленных форм в активные. При исследовании экскреции А и НА с мочой оказалось, что у шести больных из девяти увеличилась экскреция А; уменьшения количества экскретируемого А не было отмечено ни у одного больного. Четких изменений в выделении НА отметить не удалось. Таким образом, прием ипразида в течение двух недель привел к нарастанию АПВ в крови и увеличению экскреции А с мочой.

При лечении циклодолом (4—5 мг/сутки) у 11 больных из 15 отмечено увеличение содержания АПВ в крови, а у двух — уменьшение и у двух изменений не обнаружено. ДАПВ уменьшились у восьми больных, увеличились у трех и не изменились у четырех больных. Исходя из этих наблюдений, также можно предполагать о переходе окисленных форм А в неокисленные. Экскреция А и НА с мочой под влиянием циклодолола почти не изменилась. В литературе имеются экспериментальные данные и отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие о влиянии ипразида на адреналиновый обмен. Несомненно и наличие стимулирующего, антидепрессантного действия ипразида. Следует учесть, что указанный эффект может быть связан также с накоплением в мозге серотонина.

Проведенные нами исследования выявили сниженный уровень содержания АПВ в крови и экскреции А с мочой, что, вероятнее всего, связано с гипофункцией мозгового слоя надпочечника. Было также показано, что выявленная недостаточность является результатом функциональных нарушений. Полученные данные, а также литературные данные об экспериментальных исследованиях с воздействием на гипоталамус позволяют думать о влиянии нарушения центральной регуляции на деятельность желез внутренней секреции у больных нарколепсией. Клинически у указанной группы больных выявляется поражение гипоталамо-мезенцефальных отделов мозга, где преимущественно и локализуются адренэргические структуры ретикулярной формации ствола мозга. Возникнув вследствие первичного поражения указанных мозговых структур, симпато-адреналовая недостаточность, в свою очередь, поддерживает расстройство бодрствования, связанное со слабостью тонических восходящих структур. Именно поэтому, добившись под влиянием ряда фармакологических средств увеличения содержания АПВ в крови и А в моче, мы наблюдали соответственно указанным гуморальным сдвигам и улучшение состояния наших больных, проявляющееся в уменьшении сонливости днем.

Литература

- Вайсфельд И. Л., Вейн А. М., Шрейберг Г. Л. В кн.: Материалы 1-го Совещ. по клинич. биохимии. Рига, 1962, стр. 103.
- Вейн А. М., Гращенко Н. И. Ж. невропатол. и психиатрии, 1962, 62, 2.
- Вейн А. М. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 123.
- Вейн А. М., Райт М. Л., Соколинская Р. А. В кн.: Материалы 1-го Совещания по клинической биохимии. Рига, 1962, стр. 97.
- Кассиль Г. Н. В кн.: Вопросы физиологии и патологии эндокринных желез. Тез. докл. Харьков, 1961, стр. 51.
- Кассиль Г. Н. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 289.
- Кассиль Г. Н., Матлина Э. Ш., Соколинская Р. А. Проблемы эндокринол. и гормонотерапии, 1959, 5, 1, 70.
- Матлина Э. Ш. В кн.: Исследование функционального состояния коры надпочечников и симпат-адреналовой системы в клинике и эксперименте. М., 1963, 142.
- Матлина Э. Ш., Шагала Д. И. В кн.: Годичная науч. сессия Всес. ин-та эксперим. эндокринологии. Тез. докл., 1961, стр. 60.
- Матлина Э. Ш. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 342.
- Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
- Шрейберг Г. Л. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 449.
- Axelrod J., Tomchick R. J. *biol. chem.* 1958, 233, 702.
- Blaschko H. D., Richter O., Schlossman H. J. *Physiol. (Lond.)*, 1937, 90, 1.
- Budgenas S., Euler U. S., Hokfelt B. *Acta physiol. scand.*, 1960, 49, 1, 21.
- Euler U., Lishajko F. *Acta physiol. scand.*, 1959, 45, 122.
- Kärki N. *Acta physiol. scand.*, 1956, 39, Suppl. 132.
- Kirshner N., Goodall M., Rosen L. *Pharmacol. and Exptl. Therap.* 1959, 127, 1.
- Outschorn A. *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, 7, 605.
- Udenfriend S., Cooper J., Clark C., Bayer J. *Science*, 1953, 117, 663.

Адренэргические медиаторы и динамика миастенических расстройств

Докт. мед. наук **Л. Б. Перельман**, канд. биол. наук
Э. Ш. Матлина, канд. мед. наук **В. М. Прихожан**

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции АН СССР
(зав. — член-корр. АН СССР проф. Н. И. Гращенко) и кафедра нервных болезней
(зав. — проф. В. В. Михеев) 1-го Московского ордена Ленина
медицинского института им. И. М. Сеченова

Понимание механизма возникновения миастенических расстройств очень тесно связано с развитием той области физиологии и биохимии, которая изучает вопросы нервно-мышечного возбуждения и проведения. В раскрытии механизма расстройств

двигательных функций при миастении большая роль принадлежит биохимическим факторам медиаторной, гормональной и электролитной природы.

Было показано, что при миастении имеет место нервно-мышечный блок конкурентного типа на мионевральном уровне. При изучении факторов, связанных с возникновением блока и его преодолением, главное внимание было обращено на систему ацетилхолин — холинэстераза. Известно, что применение антихолинэстеразных препаратов (прозерина, местинона, оксамизила и др.), мобилизующих эндогенный ацетилхолин, является надежным средством преодоления конкурентного блока. Почти отсутствуют работы по изучению роли симпатических медиаторов. В то же время уже Г. И. Маркелов (1910), а за ним В. В. Крамер (1922), Л. Б. Перельман с соавторами (1949), И. И. Русецкий (1953) отмечали в клинической картине у больных миастенией признаки нарушения функции вегетативной нервной системы и преимущественно симпато-адреналовой ее части. Работами Б. Н. Бирман и Ц. М. Агафоновой (1927) был показан благоприятный эффект применения адреналина и эфедрина у больных миастенией.

Эти клинические факты свидетельствуют о необходимости расширить исследования по изучению состояния симпато-адреналовой системы у больных миастенией и выяснить ее роль в возникновении нервно-мышечного блока.

В 1949 г. Л. Б. Перельман с сотрудниками показали, что введение прозерина нормализует содержание симпатинов в крови у больных миастенией. Дальнейшее изучение этого вопроса производилось путем исследования адреналиноподобных веществ в крови у больных миастенией (по методу Шоу в модификации А. М. Утевского и М. Л. Бутом, 1947), а в последние годы путем исследования содержания катехоламинов в моче (флюорометрическим методом Эйлера и Лишайко в модификации Э. Ш. Матлиной, 1961).

Содержание адреналиноподобных веществ крови было исследовано у 36 больных миастенией и 81 здорового испытуемого. Содержание адреналиноподобных веществ, определяемых в кислой среде (АПВ), колебалось у здоровых испытуемых от 3,5 до 12 мкг % при средней арифметической $7,5 \pm 0,22$ мкг %. У больных миастенией содержание АПВ составило в среднем $6,7 \pm 0,33$ мкг % (колебания от 3,5 до 10,0 мкг %). У многих из обследованных больных миастенией содержание АПВ крови было снижено. Коэффициент специфичности (КСп) у больных миастенией не отличался от КСп здоровых испытуемых.

Для изучения роли адренэргических медиаторов в динамике миастенических расстройств важным является возможность наблюдать больных в двух крайних состояниях: в период полного нервно-мышечного истощения и в период временного снятия

миастенических расстройств после приема больным антихолинэстеразных препаратов.

Исследование АПВ проводилось до и через 30 мин. после введения 2 мл 0,05%-ного раствора прозерина. В подавляющем большинстве исследований после введения прозерина наступало повышение содержания АПВ крови (до введения прозерина 6,3 мкг %, после введения 8,6 мкг % при $\pm 3,7$). Следовательно после приема прозерина в период выраженного снижения миастенических расстройств закономерно повышается содержание

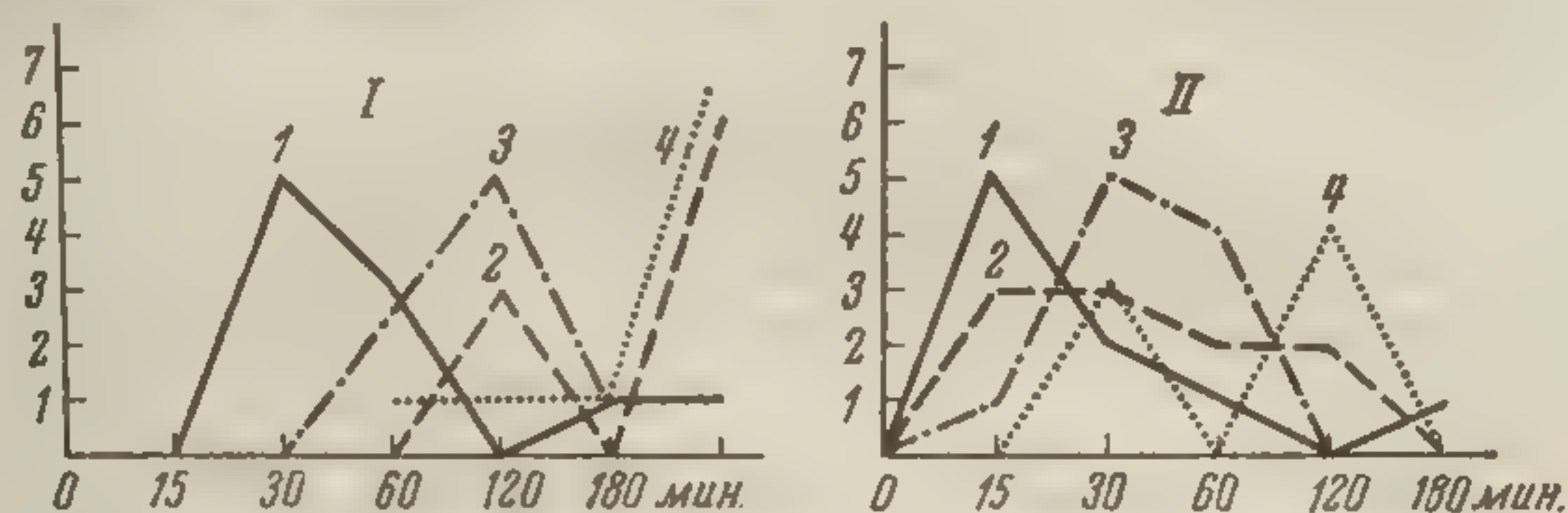


Рис. 1.: Влияние введения прозерина и оксамизила на мышечную силу, содержание адреналиноподобных веществ, псевдо- и истинной холинэстеразы у больных миастенией (кривые распределения Гаусса)
I — оксамизил; II — прозерин. 1 — адреналиноподобные вещества; 2 — псевдохоллинэстераза; 3 — мышечная сила; 4 — истинная холинэстераза. Ордината — число обследованных

АПВ крови. КСп меняется незначительно как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Данные по КСп показывают, что после приема прозерина содержание свободного адреналина в крови у больных миастенией закономерно не меняется.

Для уточнения физиологического значения обнаруженных изменений в уровне АПВ после введения прозерина мы сопоставили динамику АПВ, псевдохоллинэстеразы (ПХЭ), истинной холинэстеразы (ИХЭ) и динамику мышечной силы через короткие промежутки времени на протяжении нескольких часов после введения антихолинэстеразных препаратов. Определение указанных компонентов осуществлялось разработанными нами микрометодами (Матлина и Прихожан, 1961; Э. Ш. Матлина, 1962).

Были использованы два антихолинэстеразных и антимиастенических вещества: коротко действующий — прозерин и более длительно действующий оксамизил. Исследование производилось следующим путем: после взятия крови из пальца больной получал внутрь 10 мг оксамизила или подкожно 1,5 мл 0,05%-ного раствора прозерина (эти дозы являются для большинства больных оптимальными). Затем через 15, 30, 60, 120, 180 и 240 мин. после введения препарата регистрировалось изменение клинического состояния больных и из пальца бралась кровь на исследование АПВ, ПХЭ и ИХЭ.

Было обнаружено, что максимальное нарастание оксимизила силы и подавление представлено на ния. Каждая то рых к данному сдвиги в дина мых компоненто ношения были п прозерина. При зерина раньше и максимальное у и только затем увеличивается и подавляется линэстераз.

На основе можно предполо жим из направ прозерина и ляется их акти яние на симпа ную систему. В что это способ больных миасте торые, как и а ными основани преганглионарн зируют деятель Помимо исс для изучения со миастенией, мы ления катехола Было обслед 55 лет с давност риод исследова ния от 2 до 15 В контрольно адреналина и н Было обнару ление адренали реналина (59 м Учитывая пр эстеразных пр установить, не приема больным

Было обнаружено, что как начальные изменения, так и максимальное нарастание адреналиноподобных веществ при введении оксамизила значительно опережают увеличение мышечной силы и подавление псевдо-истинной холинэстеразы. Эти данные представлены на рис. 1 в виде гауссовских кривых распределения. Каждая точка кривой означает число испытуемых, у которых к данному отрезку времени обнаружены максимальные сдвиги в динамике исследуемых компонентов. Такие же отношения были получены и для прозерина. При введении прозерина раньше всего наступает максимальное увеличение АПВ и только затем максимально увеличивается мышечная сила и подавляется активность холинэстераз.

На основе этих данных можно предположить, что одним из направлений действия прозерина и оксамизила является их активирующее влияние на симпатическую нервную систему. Весьма вероятно, что это способствует нормализации мышечной деятельности у больных миастенией. Возможно, что прозерин и оксамизил, которые, как и ацетилхолин, являются четвертичными аммонийными основаниями, оказывают непосредственное действие на преганглионарные симпатические образования и этим активируют деятельность симпатической нервной системы.

Помимо исследования адреналиноподобных веществ крови для изучения состояния симпато-адреналовой системы у больных миастенией, мы использовали флюорометрический метод определения катехоламинов в моче.

Было обследовано 70 больных миастенией в возрасте от 10 до 55 лет с давностью заболевания от двух до 23 лет. Больные в период обследования принимали в зависимости от тяжести состояния от 2 до 15 порошков прозерина (по 0,015) в сутки.

В контрольной серии исследований определялось выделение адреналина и норадреналина у 34 здоровых испытуемых.

Было обнаружено, что у больных миастенией снижено выделение адреналина (1,3 мкг/сутки) и повышено выделение норадреналина (59 мкг/сутки). Эти данные представлены на рис. 2.

Учитывая приведенные выше данные о влиянии антихолинэстеразных препаратов на содержание АПВ крови, нужно было установить, не являются ли полученные данные результатом приема больными антихолинэстеразных препаратов.

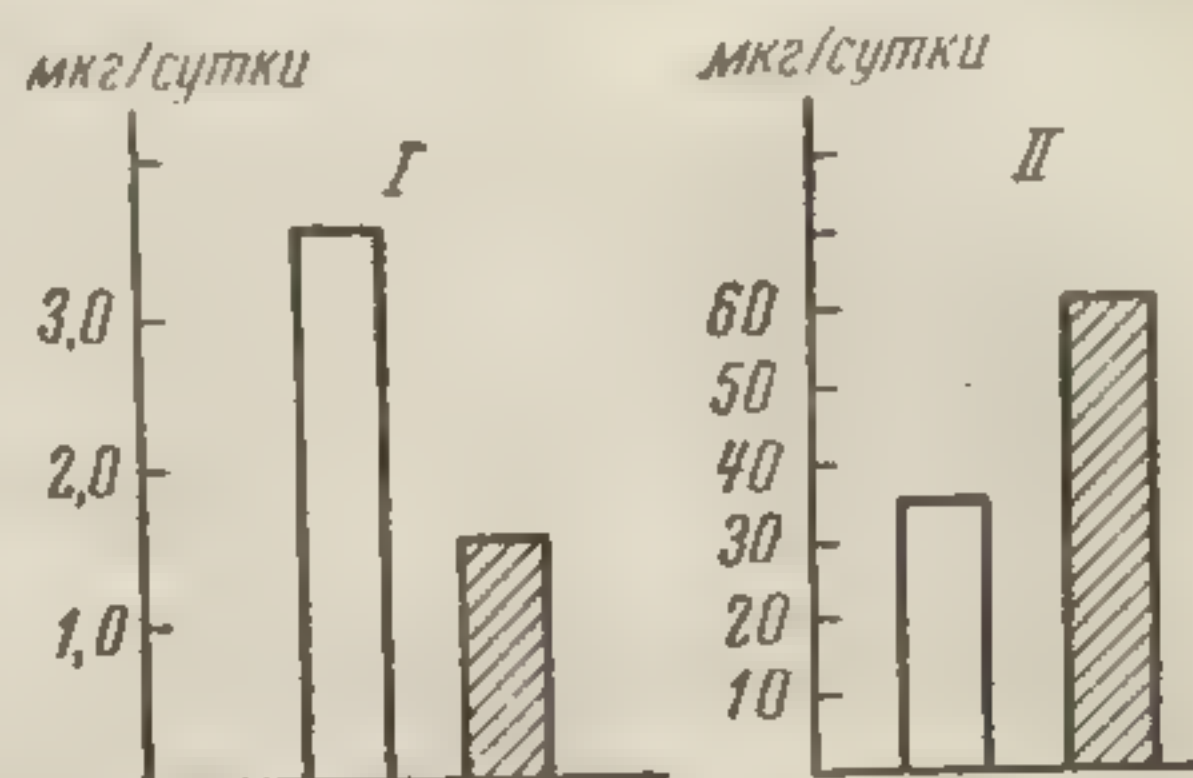


Рис. 2. Выделение адреналина и норадреналина с мочой у больных миастенией и здоровых испытуемых

Белые столбики — здоровые испытуемые; заштрихованные — больные миастенией. I — адреналин; II — норадреналин

В контрольных исследованиях двух групп больных миастенией, получавших антихолинэстеразные препараты, было показано, что у больных, получавших большие количества препаратов, выделение норадреналина с мочой было повышено, в то время как выделение адреналина в обеих группах изменялось менее закономерно. Такие же отношения были выявлены в другой постановке исследования, при которой обследовались одни и те же больные на фоне приема антихолинэстеразных препаратов, их временной отмены и последующего возобновления приема.

Отмена антихолинэстеразных препаратов, как правило, сопровождается снижением выделения норадреналина, а при возобновлении приема антихолинэстеразных препаратов вначале повышается экскреция адреналина, а затем норадреналина.

Таким образом, данные, полученные при исследовании катехоламинов в моче, соответствуют результатам исследования адреналиноподобных веществ крови.

Сниженный уровень выделения адреналина может свидетельствовать о понижении функционального состояния мозгового слоя надпочечников больных миастенией.

Эти данные могут служить теоретическим обоснованием для применения в лечении миастении, наряду с антихолинэстеразными препаратами, факторов, стимулирующих симпатoadреналовую систему: адреналина и эфедрина. Указанные медикаментозные средства уже получили клиническую апробацию в лечении миастенических расстройств.

Приведенные исследования указывают на участие адренэргических факторов в механизме расстройств и восстановления двигательных функций при миастении.

Л и т е р а т у р а

- Бирман Б. Н., Агафонова Ц. М. Мед. биол. ж. 1927, 2, 26.
Крамер В. В. Ж. психол., неврол. и психиатрии, 1922, 1.
Крамер В. В. Ж. психол., неврол. и психиатрии, 1923, 21, 53.
Маркелов Г. И. Тер. обзор, 1910, 3, 23, 585.
Матлина Э. Ш. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1961, 7, 3, 55.
Матлина Э. Ш. Лабор. дело, 1962, 5, 26.
Матлина Э. Ш., Прихожан В. М. Лабор. дело, 1961, 6, стр. 10.
Перельман Л. Б., Раева Н. В., Ставицкая Р. А. Неврология военного времени. М., Медгиз, 1949, стр. 193.
Русецкий И. И. Ж. неврол. и психиатрии, 1953, 53, 3, 222.
Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.

Адренолиноподобные вещества в крови и моче больных миопатией

Д. И. Шагал

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции АН СССР
(зав. — член-корр. АН СССР Н. И. Гращенков, руководитель работы
проф. Г. Н. Кассиль)

Как известно, к миопатиям относится группа заболеваний, характеризующихся нарастанием слабости и атрофий мышц. Многие авторы (Шаргородский, 1951; Давиденков, 1953; Щербак, 1925, и др.) отмечают, что при этом заболевании нарушается также деятельность вегетативной нервной системы, в частности, симпатического ее отдела.

Описаны в литературе и случаи миопатий, при которых наряду с мышечной патологией наблюдались глубокие изменения в деятельности эндокринных желез (патология гипофиза, щитовидной железы, адипозогенитальный синдром, болезнь Иценко-Кушинга и др.). Возникла даже форма под названием «тиреотоксическая миопатия», при которой описаны миопатические изменения в мышцах, наблюдаемые в процессе развития определенных форм патологии щитовидной железы. На основании этих данных была предложена эндокринная теория миопатии.

Однако в последние годы стало преобладать представление о сосуществовании во многих случаях миопатии мышечной и эндокринной патологии. Причиной подобных сочетаний, по мнению некоторых авторов, следует считать поражение высших вегетативных центров, расположенных в диэнцефальной области и ее гипоталамическом отделе.

Как известно, важная роль в осуществлении гормональных и медиаторных функций организма принадлежит адреналину и норадреналину. Поскольку адреналин является медиатором симпатической нервной системы, определение его содержания в крови может служить одним из показателей состояния симпатической нервной системы.

Мы исследовали адренолиноподобные вещества в крови у 30 больных миопатией (прогрессивная мышечная дистрофия) методом Шоу в модификации А. М. Утевского и М. А. Бутом (1947). Определялись адренолиноподобные вещества (АПВ), их обратимоокисленные дегидроформы (ДАПВ), суммарный адреналин (СА) и коэффициент специфичности (КСп). Кроме этого, у 15 больных миопатией было проведено исследование адреналина и норадреналина в моче методом Эйлера и Лишайкс в модификации Матлиной (1961).

В качестве функциональной пробы при определении адренолиноподобных веществ в крови нами была использована

холодовая нагрузка (погружение руки испытуемого на 3 мин. в холодную воду при температуре $+4^{\circ}$), которая, как показали работы нашей лаборатории (Кассиль, Матлина, Соколинская, 1959), позволяет судить о реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

При определении содержания адреналина и норадреналина в моче была использована также проба с введением АКТГ.

Таблица 1

Содержание адреналиноподобных веществ в крови здоровых испытуемых и больных миопатией (исходный фон)

Группы испытуемых	Число испы- туемых	АПВ	ДАПВ	СА	КСп
		мкг %			
Здоровые	81	7,4±0,22	0,4±0,07	7,8±0,22	0,98±0,027
Больные миопатией . .	30	7,3±0,53	0,8±0,33	8,1±0,71	1,14±0,08

В табл. 1 представлены результаты, полученные при исследовании исходного уровня адреналиноподобных веществ крови у здоровых испытуемых и больных миопатией.

Колебания содержания адреналиноподобных веществ (АПВ) у больных миопатией были отмечены в пределах от 2,0 до 12,3 мкг % (в среднем 7,3 мкг %). Дегидроадреналиноподобные вещества (ДАПВ) у больных часто отсутствуют (у 17 из 30). В тех случаях, когда они были обнаружены, их колебания наблюдались в пределах от 0,2 до 9,0 мкг % (в среднем 0,8 мкг %).

Величина коэффициента специфичности (КСп) у больных миопатией колеблется в пределах 0,69—2,8 (в среднем 1,14). Анализируя эти величины, можно заключить, что у большинства больных миопатией во фракции АПВ имеется как неокисленный адреналин, так и неидентифицированные адреналиноподобные вещества (хромогены).

Сопоставление реакции здоровых испытуемых и больных миопатией на холодовую пробу позволяет выявить определенные различия. Если у большинства здоровых испытуемых в ответ на охлаждение наблюдается увеличение уровня адреналиноподобных веществ (АПВ) и коэффициента специфичности (КСп), то у больных миопатией имеются обратные соотношения: в ответ на холодовую пробу общее содержание АПВ у большинства больных снижается (у 18 из 30), у двух не меняется и только у десяти больных увеличивается. Аналогичные данные получены и в отношении КСп, величина которого снижается после холодовой пробы у 20 больных из 30, не меняется у двух и увеличивается только у восьми больных.

После лечения наряду с выраженным клиническим эффектом мы наблюдали и определенные изменения в содержании адреналиноподобных веществ в крови. Удалось показать, что общее содержание адреналиноподобных веществ в крови больных миопатией после лечения нарастает, однако, как можно судить по коэффициенту специфичности, это происходит за счет хромогенов, а не неокисленных форм адреналина. После лечения изменилась также реакция на холодовую пробу.

Повышение АПВ и КСп, т. е. реакция на холодовую нагрузку, наблюдаемая у большинства здоровых испытуемых, до лечения наблюдалась у 10 из 30 (третья часть случаев больных миопатией, а после лечения — у 8 из 17, т. е. почти в половине случаев).

Результаты исследования экскреции адреналина и норадреналина с мочой представлены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание адреналина и норадреналина в моче здоровых испытуемых и больных миопатией (в мкг сутки)

Группы испытуемых	Число испытуемых	Адреналин		Норадреналин	
		пределы колебаний	М	пределы колебаний	М
Здоровые	21	0—11,2	3,0	2,5—37,0	15,2
Больные миопатией	15	0—4,8	1,2	3,5—65,8	26,4

Из таблицы видно, что у больных миопатией по сравнению со здоровыми испытуемыми снижено выделение адреналина и повышено выделение норадреналина.

Если у здоровых испытуемых повышенные цифры выделения норадреналина (свыше 20 мкг/сутки) наблюдались только у 3 человек из 21, то у больных миопатией это было отмечено у 10 человек из 15. Отсутствие адреналина в моче у здоровых испытуемых обнаружено в четырех случаях из 21, а у больных миопатией — в семи случаях из 15.

Реакция симпатно-адреналовой системы на введение АКТГ была изучена у 11 здоровых испытуемых и 15 больных миопатией (табл. 3).

Данные, представленные в табл. 3, показывают, что у большинства больных миопатией, в отличие от здоровых испытуемых, в ответ на введение АКТГ наблюдается увеличение экскреции адреналина с мочой.

Интересная закономерность выявляется при сопоставлении степени тяжести заболевания с изменениями в выделении адреналина в ответ на введение АКТГ. Удалось отметить, что у больных с более легкой формой заболевания (восемь человек)

Таблица 3

Изменения экскреции адреналина (А) и норадреналина (НА) при введении АКТГ

Группы испытуемых	Число исследованных	Реакция на АКТГ					
		увеличение		уменьшение		без изменения	
		А	НА	А	НА	А	НА
Здоровые	11	5	3	—	5	6	3
Больные миопатией	15	14	2	—	9	1	4

только ■ двух случаях увеличивалось выделение адреналина в день введения АКТГ, у пяти человек это увеличение наблюдалось на второй или даже на третий день после введения АКТГ. У одного больного из этой группы вообще не происходило изменений выделения адреналина. Падение экскреции норадреналина в ответ на введение АКТГ наблюдалось у семи из восьми человек этой группы, и лишь у одного выделение норадреналина повысилось.

У всех больных с более тяжелыми проявлениями заболевания (семь человек) увеличение выделения адреналина было обнаружено в день введения АКТГ. Лишь у двух из них одновременно наблюдалось снижение выделения норадреналина, у четырех количество выделяемого норадреналина не менялось, и у одного — увеличилось.

Таким образом, можно отметить, что обнаруженное почти у всех (14 из 15) обследованных больных миопатией увеличение выделения с мочой адреналина ■ ответ на введение АКТГ проявляется с различной скоростью: у более тяжелых больных — в день введения АКТГ, у более легких — на второй или третий день после введения АКТГ.

Выводы

1. Уровень адреналиноподобных веществ в крови больных миопатией находится ■ пределах нормы, однако реакция на холодовую нагрузку у большинства больных извращена. Если учесть полученные нами данные о высоком (значительно превышающем норму) уровне ацетилхолина в крови этих больных (Шагал, 1962), то можно сделать вывод о преобладании у больных миопатией парасимпатических медиаторов ■ крови. После лечения эти соотношения нормализуются.

2. Исходные величины адреналина и норадреналина ■ моче, полученные нами при обследовании больных миопатией, указывают на снижение выведения адреналина и повышение выведения норадреналина по сравнению со здоровыми людьми.

3. Нервы 12
 при миопатии
 ческой нервной
 Давиденков С.
 М. Медгиз, 1951.
 Кассиль Г. Н.
 АН СССР, 1959.
 Матлина Э. Ш.
 Утевский А. М.
 Шагал Д. И. Ж.
 Шаргородский
 гиз, 1951.
 Шербак А. С. Вр

Выд
 при аффектив
 Лаборатория
 Украинского науч
 (Д)

Исследование э
 (НА) с мочой при
 ных, предпринима
 Elmadjian, Норе,
 интерес как для
 нарушений, так и
 связи между катех
 ной сферы. В этом
 экскрецию КА при
 сферы, как маниака
 при различных афф
 нией.
 Определение А и
 ботанной нами мето
 вать основные этапы
 ской, применяемого
 тканях (Осинская,
 суточном количестве
 18 больных МДП и 1
 В моче практическ
 живался А (10,5 ± 0,5

3. Наши данные позволяют высказать предположение, что при миопатии несколько снижены тонус и реактивность симпатической нервной системы.

Литература

- Давиденков С. Н. Клиника и терапия прогрессивной мышечной атрофии. М., Медгиз, 1953.
 Кассиль Г. Н., Матлина Э. Ш., Соколинская Р. А. Докл. АН СССР, 1959, 126, 2, 246.
 Матлина Э. Ш. Проблемы эндокринол. и гормонотерапии, 1961, 7, 3, 55.
 Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
 Шагал Д. И. Ж. невропатол. и психиатрии, 1962, 62, 10, 1447.
 Шаргородский Л. Я. Прогрессивная мышечная дистрофия. М., Медгиз, 1951.
 Щербак А. С. Врач. дело, 1925, 3, 190.

Выделение катехоламинов с мочой при аффективных нарушениях у психически больных

Канд. мед. наук **А. М. Бару**

Лаборатория биохимии (зав. — ст. научн. сотр. Л. А. Хаймович)
 Украинского научно-исследовательского психоневрологического института
 (дир. — ст. научн. сотр. О. Р. Степаненко)

Исследование экскреции адреналина (А) и норадреналина (НА) с мочой при аффективных нарушениях у психически больных, предпринимавшееся уже рядом авторов (Bergsman, 1959; Elmadjian, Норе, Lamson, 1957), представляет значительный интерес как для выяснения патогенетических механизмов этих нарушений, так и в более широком аспекте — изучения взаимосвязи между катехоламинами (КА) и состоянием эмоциональной сферы. В этом плане казалось целесообразным исследовать экскрецию КА при такой характерной патологии эмоциональной сферы, как маниакально-депрессивный психоз (МДП), а также при различных аффективных нарушениях у больных шизофренией.

Определение А и НА в моче проводилось при помощи разработанной нами методики (Бару, 1962), позволяющей использовать основные этапы тригидроксииндолового метода В. О. Осинской, применяемого при исследовании КА в чистых растворах и тканях (Осинская, 1957). Содержание КА было исследовано в суточном количестве мочи 16 практически здоровых людей, 18 больных МДП и 18 больных шизофренией (рис. 1).

В моче практически здоровых людей во всех случаях обнаруживался А ($10,5 \pm 0,5$ мкг) и НА ($38,0 \pm 2,3$ мкг), относительное

количество А к сумме КА составляло $22,1 \pm 1,2\%$. Эти результаты хорошо согласуются с данными литературы, полученными при помощи других, обычно более сложных методов определения КА в моче (Euler, Lishajko, 1959; Pitkänen, 1956; Schaepdryver, 1958).

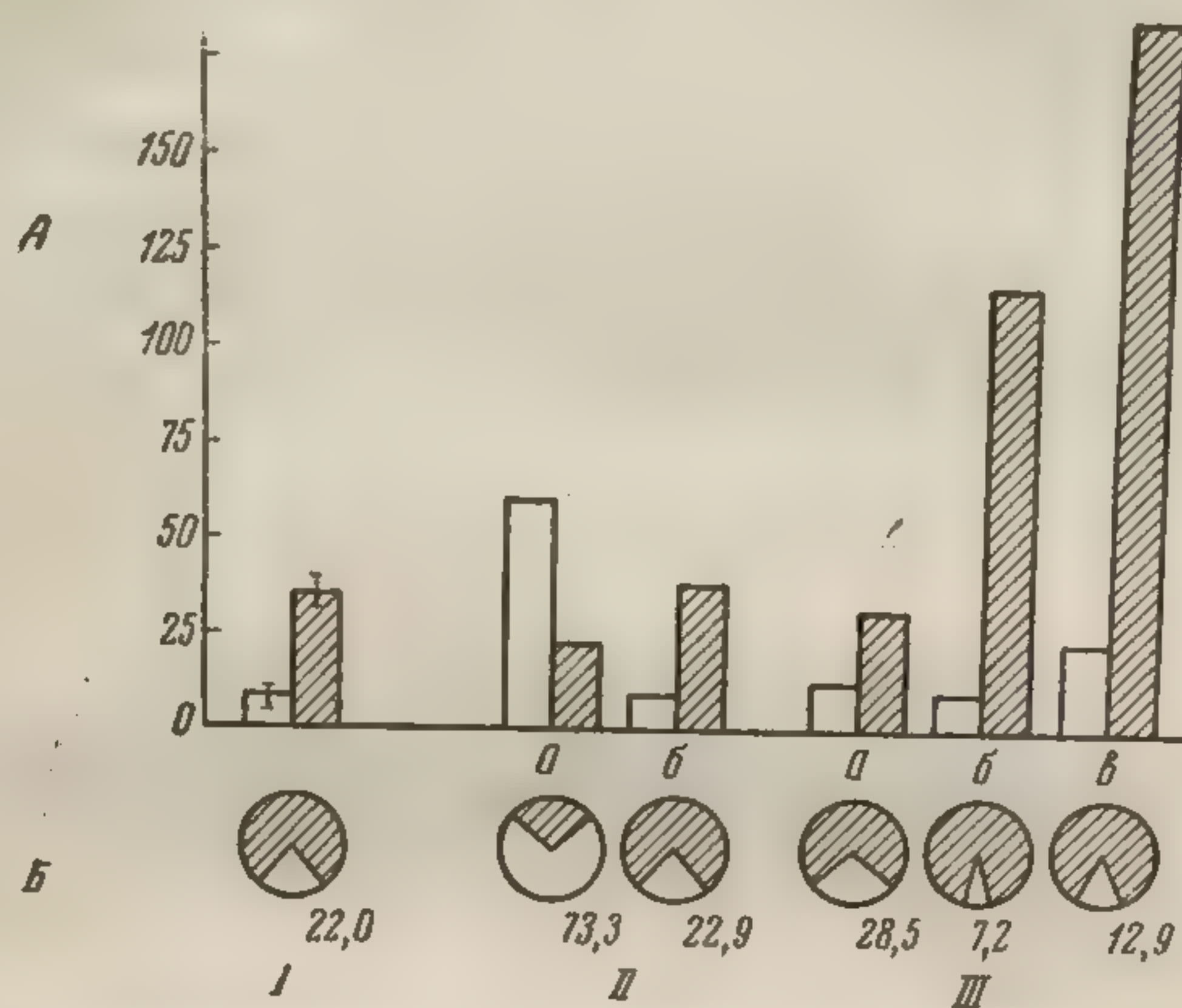


Рис. 1. Выделение адреналина ■ норадреналина с мочой у здоровых людей, больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом

А — суточная экскреция катехоламинов с мочой (в мкг). Белые столбики — адреналин, заштрихованные — норадреналин; черная линия — пределы колебаний. Б — белый сектор — содержание адреналина (в процентах к сумме катехоламинов). I — здоровые люди; II — маниакально-депрессивный психоз: ■ — депрессивное состояние, б — маниакальное состояние; III — шизофрения: а — апатико-абулический синдром; б — психомоторное возбуждение

У больных МДП экскреция КА резко отличалась от нормы как в депрессивной, так и в маниакальной фазах, причем характер этих изменений был различным. В депрессивной фазе значительно (в среднем вдвое) увеличивалась суточная экскреция А и заметно уменьшалось выделение НА, в результате чего относительное содержание А к сумме КА резко увеличивалось (до $44,6 \pm 3,8\%$ при норме $22,1 \pm 1,2\%$ $p < 0,01$). Для маниакальной фазы МДП характерно исключительно высокое выделение НА ($124,6 \pm 17,5$ мкг); вместе с тем, количество А было примерно таким же, как в депрессивной фазе, в результате чего относительное содержание А при маниакальном состоянии было значи-

тельно ниже, чем при депрессивном (соответственно — $13,9 \pm \pm 7,9\%$ и $44,6 \pm 3,8\%$, $p < 0,001$).

Особенно демонстративно проявилась зависимость между состоянием эмоциональной сферы и выделением КА при наблюдении за некоторыми больными МДП в динамике заболевания (рис. 2). Так, у больного Н-на, обследованного в состоянии

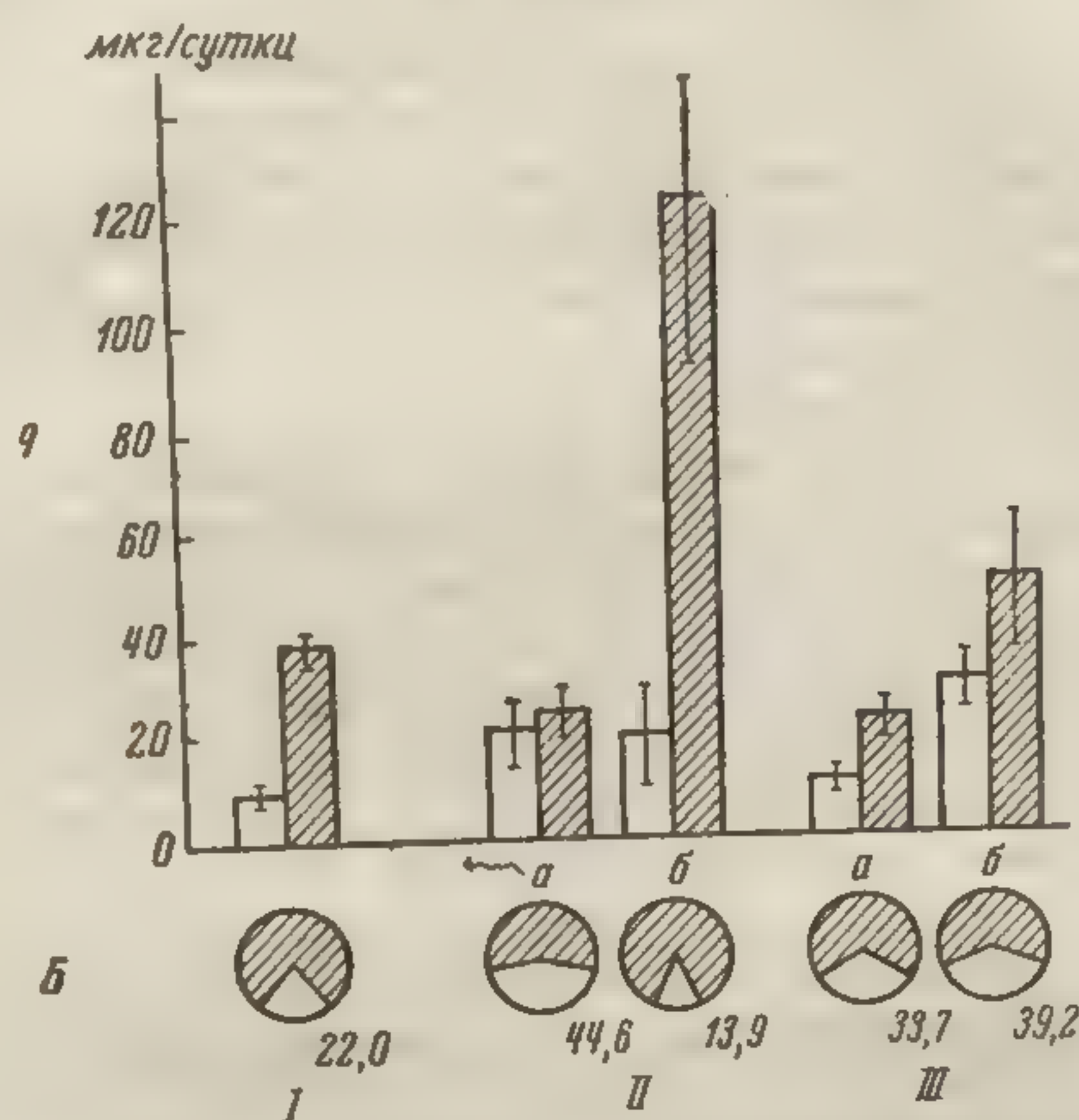


Рис. 2. Выделение адреналина и норадреналина с мочой в норме и у больных с маниакально-депрессивным психозом в динамике заболевания

А и Б — то же, что и на рис. 1. I — здоровые люди. II — больной Н-н: а — депрессия, б — ремиссия; III — больной Ж-й: а — депрессия, б — гипоманиакальное состояние, в — маниакальное состояние

глубокой витальной депрессии (с резко выраженным чувством страха собственной смерти и неизбежной гибели всего окружающего), было обнаружено резкое увеличение количества А в моче (примерно шестикратное по сравнению с нормой) и заметное уменьшение количества НА. После курса лечения тофранилом больной вышел из состояния депрессии, что сопровождалось полной нормализацией экскреции КА с мочой — снизилось количество А и увеличилось содержание НА, показатели после лечения соответствовали среднему уровню нормы. Иного характера изменения в экскреции КА наблюдались у больного Ж-го, у которого состояние депрессии сменилось маниакальным. Депрессия у этого больного, в отличие от описанной выше, носила вялый,

апатический характер, чему соответствовали относительно низкие (для состояния депрессии) показатели экскреции А, мало отличалось от нормы также выделение НА. После лечения тофранилом больной в один из дней почувствовал себя совершенно здоровым, подавленное настроение сменилось приподнятым, многоречив, жестикулирует. При исследовании мочи — резко увеличенное количество НА (159 мкг/сутки) при отсутствии заметных изменений в экскреции А, относительное содержание которого составляло около 7%. Больной был выписан, однако через несколько дней вновь поступил в стационар в состоянии выраженного маниакального возбуждения с элементами злобности и агрессивности. При определении КА в моче обнаружено еще более высокое содержание НА и увеличенное выделение А.

В этом же плане сопоставления экскреции КА при различных состояниях эмоциональной сферы представляют интерес данные обследования больных шизофренией с апатико-абулическим синдромом и при психомоторном возбуждении с преобладанием компонента аффективной напряженности (рис. 1). У больных с апатико-абулическим синдромом содержание А не отличалось в среднем от нормы (при значимо большей дисперсии данных), а количество НА уменьшалось примерно вдвое, в результате чего менялось соотношение между этими ДА — относительное содержание А увеличивалось до $33,7 \pm 5,6\%$. У больных в состоянии психомоторного возбуждения увеличивалось количество А и НА, причем преимущественно увеличивалась экскреция А — его относительное содержание было значительно выше, чем в норме ($39,2 \pm 4,5\%$).

Полученные нами данные о различном характере выделения КА при депрессивном и маниакальном состояниях (количественные изменения экскреции и изменения в соотношении между КА) представляют известный интерес в свете литературных данных о тесной связи, существующей между выделением КА и состоянием эмоциональной сферы, о различной окраске аффектов, возникающих под влиянием А и НА. Для действия А (относительное и абсолютное количество которого увеличивалось при депрессии) характерно чувство страха, тоски; для НА (относительное и абсолютное количество которого увеличивалось при маниакальном состоянии) — активные, агрессивные эмоции (Elmadjian, Nore, Lamson, 1957).

Различный характер выделения А и НА при депрессивном и маниакальном состояниях у больных МДП может быть рассмотрен в связи с хорошо известным фактом различного происхождения А и НА, обнаруживаемых в моче. Выделение А зависит от секреции этого гормона надпочечниками, в то время, как основная масса НА происходит из других источников, главным образом из адренэргических нервных окончаний (Crawford, Low, 1958; Euler, Franksson, Hellström, 1954). Таким образом, со-

застоя эпидемиологический. т
депрессивной. т
тически неоднородно
выступает нервн
ной — надпочечни
звена симпатическ
выделения НА) д
случаях это умень

Менее четкие
нией с апатико-абу
торного возбужде
ду А и НА) по ср
маниакальной и д
от большей поляри
по сравнению с аф
чается возможность
генетических меха
нии и МДП, или, в
«катехоламиновой
МДП и шизофрении

Бару А. М. Биохимия
Осинская В. О. Биохимия
Bergsman A. Acta Med Scand
Crawford T. B., Lishajski F., Nore M.
13, 35.
Elmadjian F., Nore M., Lamson D.
Metabol., 1957, 17, 31, 1.
Euler U. S., Franksson E., Hellström H.
Euler U. S., Lishajski F., Nore M.,
Pitkärinen E. Acta Pharmacol
Schaeferdyver A. F.

Исследование катехоламинов
находящихся в моче
Канд. мед. наук Е. Б.
Центральный научно-исследовательский институт психиатрии

Исследования обмена веществ
проводились в Центральном научно-исследовательском институте психиатрии

здается впечатление, что симпатикотония, характерная как для депрессивной, так и маниакальной фазы МДП, может быть генетически неоднородной. При маниакальной фазе на первый план выступает нервный, медиаторный компонент; при депрессивной — надпочечниковый, гормональный. Активность нервного звена симпато-адреналовой системы при депрессии (по данным выделения НА) даже несколько уменьшена, причем в отдельных случаях это уменьшение особенно выражено.

Менее четкие различия в выделении КА у больных шизофренией с апатико-абулическим синдромом и с состоянием психомоторного возбуждения (отсутствие изменений в соотношении между А и НА) по сравнению с различиями, наблюдавшимися при маниакальной и депрессивной фазах МДП, зависят, возможно, от большей полярности эмоций и большей их стойкости при МДП по сравнению с аффектами у больных шизофренией. Не исключается возможность, что это свидетельствует о различных патогенетических механизмах аффективных нарушений при шизофрении и МДП, или, во всяком случае, о различной биохимической, «катехоламиновой» характеристике возбуждения у больных МДП и шизофренией.

Л и т е р а т у р а

- Бару А. М. Биохимия, 1962, 27, 2, 260.
Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 3, 537.
Bergsman A. Acta psychiatr. and neurol. scand., 1959, 34, Suppl. 133.
Crawford T. B., Low W. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherap., 1958, 13, 35.
Elmadjian F., Hope J. M., Lamson E. T. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1957, 17, 608.
Euler U. S., Franksson C., Hellström J. Acta physiol. scand., 1954, 31, 1.
Euler U. S., Lishajko F. Acta physiol. scand., 1959, 45, 122.
Pitkänen E. Acta physiol. scand., 1956, 38, Suppl. 129.
Schaepdryver A. F. Arch. internat. pharmacodyn. et Therap., 1958, 115, 233.

Исследование катехоламинов в крови и моче у больных, находящихся в реактивном состоянии

Канд. мед. наук **Е. Б. Мякина**, канд. мед. наук **Н. А. Иванов**

Центральный научно-исследовательский институт судебной психиатрии
им. проф. Сербского (дир. — доц. Г. В. Морозов)

Исследования обмена катехоламинов при психических заболеваниях проводились главным образом при шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, олигофрении и касались изучения

содержания катехоламинов в крови, моче, спинно-мозговой жидкости в статике или после проведенного лечения.

Ряд авторов (Weil-Malherbe, Liddel, 1954; Weil-Malherbe, 1955; Гамбург, 1961; Рождественская, 1959) указывают на снижение уровня адреналина в крови у больных шизофренией. А. А. Шаталова и В. К. Мягер (1960) наблюдали большие колебания уровня катехоламинов в крови при невротических и истерических реакциях в зависимости от эмоционального состояния. А. Л. Гамбург отмечает, что уровень адреналина повышается после инсулинотерапии и это находится в корреляции с эффективностью курсового лечения. Показано, что после проведения электросудорожной терапии у больных шизофренией концентрация катехоламинов в крови значительно возрастает.

Изучению экскреции катехоламинов с мочой у психически больных посвящено небольшое количество работ. Куртис и Клегхорн (Curtis, Cleghorn, 1960), сопоставляя экскрецию катехоламинов у здоровых и психически больных, обнаружили повышенное выведение катехоламинов у больных с нарушениями мышления или поведения. Эзио (Ezio, 1960) наблюдал повышенное выделение катехоламинов при белой горячке, наиболее высокая экскреция катехоламинов совпадала с максимумом развития болезненных симптомов. Нам не удалось найти в литературе исследований обмена катехоламинов у больных, находящихся в реактивном состоянии.

При реактивных состояниях отрицательные эмоции играют решающую роль в возникновении патологического процесса. Поэтому изучение обмена катехоламинов при реактивных состояниях имеет важное значение и может способствовать более глубокому пониманию патогенетических механизмов их возникновения и течения, а также помочь рациональной разработке терапевтических мероприятий.

При изучении адреналинового обмена у больных, находящихся в реактивном состоянии, были проведены исследования содержания адреналиноподобных веществ в крови по методу Шоу и модификации А. М. Утевского и М. Л. Бутом (1947) и экскреции адреналина и норадреналина с мочой флюорометрическим методом, разработанным Эйлером и Лишайко (1959) (Euler and Lishajko, 1959) и модифицированным В. В. Меньшиковым (1961).

Исследования проводились в первые дни поступления больных в стационар Института до начала соответствующего лечения. Так как больные поступали в клинику в различные периоды своей болезни, мы могли проследить динамику изменения адреналинового обмена.

Содержание адреналиноподобных веществ в крови (АПВ), депидроадреналиноподобных веществ (ДАПВ), суммарного адреналина (СА) с вычислением коэффициента специфичности (КСп) было исследовано у 68 больных, из них у 36 больных од-

...всего ...
...с мочой. Все ...
...от 23 до 53 ...
...При оценке ...
...реактивных больн ...
...ми адреналинового ...
...шихся в условиях ...
...Такие показате ...
...емых, признанных

Содержание АПВ

Адреналиноподоб	
АПВ	ДАПВ
$8,6 \pm 0,65$	0,3

Полученные ...
...ных в реактивно ...
...ставлены в табл. ...
...Сравнивая с ...
...ных нами больн ...
...ответствующими ...
...психически здор ...
...тивных больных ...
...крови снижено. ...
...ным, так как $t =$...
...При сопостав ...
...ностью течения

Содержание АПВ у

Показатели	
АПВ	
ДАПВ	
СА	
КСп	

новременно изучалась величина суточной экскреции катехоламинов с мочой. Все обследованные больные были мужчины в возрасте от 23 до 53 лет.

При оценке данных, полученных у обследованной группы реактивных больных, необходимо сравнивать их с показателями адреналинового обмена у психически здоровых лиц, находившихся в условиях судебно-психиатрической экспертизы.

Такие показатели были определены нами у группы испытуемых, признанных психически здоровыми (табл. 1).

Таблица 1

Содержание АПВ в крови и суточная экскреция катехоламинов с мочой у здоровых лиц

Адреналиноподобные вещества крови, мкг %				Экскреция катехоламинов с мочой, мкг/сутки	
АПВ	ДАПВ	СА	КСп	Адреналин	Норадреналин
$8,6 \pm 0,65$	0,37	$8,9 \pm 0,58$	$1,09 \pm 0,08$	$10,3 \pm 1,43$	$32,3 \pm 4,77$

Полученные данные о содержании адреналина и АПВ у больных в реактивном состоянии обработаны статистически и представлены в табл. 2 и 3.

Сравнивая среднее содержание АПВ в крови у обследованных нами больных, находящихся в реактивном состоянии, с соответствующими средними показателями, установленными у психически здоровых лиц, можно констатировать, что у реактивных больных содержание адреналиноподобных веществ в крови снижено. Это снижение является статистически достоверным, так как $t = 4,5$, а $p < 0,001$.

При сопоставлении показателей АПВ и их фракций с длительностью течения реактивного состояния удается отметить, что

Таблица 2

Содержание АПВ у больных, находящихся в реактивном состоянии (в мкг %)

Показатели	Средняя арифметическая M	Средняя ошибка m	Оценка достоверности	
			t	p
АПВ	5,18	$\pm 0,29$	4,5	$< 0,001$
ДАПВ	0,77	—	—	—
СА	5,95	$\pm 0,32$	4,7	$< 0,001$
КСп	1,14	$\pm 0,56$	4,5	$< 0,001$

Таблица 3

Суточная экскреция катехоламинов с мочой у больных, находящихся в реактивном состоянии (в $\mu\text{кг/сутки}$)

Катехоламины	M	m	Оценка достоверности	
			t	p
Адреналин	6,02	$\pm 0,74$	2,48	$< 0,05$
Норадреналин . .	24,70	$\pm 3,02$	1,1	0,3

высокие показатели АПВ наблюдались при остром течении болезненного процесса.

При оценке результатов определения суточной экскреции катехоламинов с мочой можно видеть, что экскреция катехоламинов у реактивных больных понижена. Причем в отношении адреналина это понижение следует считать статистически достоверным ($p < 0,05$), а для норадреналина статистической достоверности не установлено.

Сопоставляя данные по экскреции катехоламинов с характером течения реактивного состояния, можно отметить, что экскреция норадреналина была одинаковой, а экскреция адреналина у больных с затяжным течением реактивного состояния была ниже, чем при остром течении процесса, и эта разница близка к статистически достоверной ($t = 1,86$; $0,05 < p < 0,1$).

Литература

- Гамбург А. Л. Ж. невропатол. и психиатрии, 1961, 61, 8.
 Меньшиков В. В. Лабор. дело, 1961, № 4, 18.
 Рождественская Г. Г. О химических факторах нервного возбуждения при разных состояниях у больных шизофренией. Дисс. канд., Харьков, 1959.
 Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5.
 Шаталова А. А. и Мягер В. К. Ж. невропатол. и психиатрии, 1960, вып. 10, 1338.
 Curtis I. C., Cleghorn R. A. J. Psychosom. Res., 1960, 4, N 3, 176.
 Euler U. S. and Lishajko F. Acta physiol. scand., 1959, 45, 122.
 Ezio I. Arch. Gen. Psychiatry, 1960, 3, N 3, 289.
 Weil-Malherbe H. and Liddel D. W. J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry, 1954, 17, 247.
 Weil-Malherbe H. J. Mental Sci., 1955, 101, 733.

Значение катехоламинов при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях

Действ. чл. АМН СССР *А. Л. Мясников*

Цель данного сообщения состоит в том, чтобы представить несколько примеров, которые могли бы иллюстрировать актуальность проблемы изучения катехоламинов при сердечно-сосудистых заболеваниях с точки зрения современной клиники. Остановлюсь лишь на двух болезненных формах — артериальной гипертонии и коронарной недостаточности.

Общеизвестно, что артериальные гипертонии могут иметь различную этиологию. Вместе с тем в основе гипертонических состояний лежат разнообразные патофизиологические процессы, часть которых имеет значение в патогенезе артериальной гипертонии вообще — какой бы то ни было этиологии. Можно утверждать, что одним из таких патогенетических факторов, имеющих значение в развитии разнообразных этиологических форм гипертонии, служит нарушение функции надпочечников в выделении катехоламинов. Данное патогенетическое звено выступает при гипертонических состояниях на разных уровнях патогенеза. Если, например, при артериальной гипертонии, вызванной опухолью медулярного слоя надпочечников, так называемой феохромоцитоме, выделение в кровь в повышенном количестве катехоламинов, особенно норадреналина, является наиболее специфическим и важным механизмом повышения кровяного давления, в то время как прочие факторы, играющие роль в развитии гипертонии отступают на задний план, то при другой этиологической форме гипертонии — при гипертонической болезни или эссенциальной гипертонии — роль функции надпочечников в отношении выделения катехоламинов представляется в настоящее время сравнительно более скромной и еще далеко не достаточно выясненной.

Как известно, в основе гипертонической болезни лежат первичные изменения функции центральной нервной системы; по учению Г. Ф. Ланга, именно невроз, может быть особого типа, является основой данного заболевания. Правда, я всегда подчеркивал, что в понимании патогенеза гипертонической болезни необходимо считаться с висцеральными нарушениями, поэтому и склонен был относить в свое время данную болезненную форму к числу так называемых кортико- или нейровисцеральных заболеваний. В качестве одного из периферических звеньев в патогенезе гипертонической болезни мы считали и считаем гиперфункцию симпато-адреналовой системы. Можно полагать, что вслед за первичным центральным нервным фактором в патогенезе

нез гипертонической болезни включается вторичный механизм чрезмерной симпато-адреналовой активности, что и создает реализацию болезни в виде сперва временного, а потом стойкого повышения кровяного давления. Позже в патогенетическую цепь данного заболевания включается почечный гуморальный механизм как в отношении выделения ишемических агентов — ренина или ангиотензина, так и в отношении расстройств водно-электролитного баланса. В последнем звене некоторое дополнительное, хотя и недостаточно уточненное, участие принимает, по-видимому, и надпочечниковый гормон — альдостерон.

Я напоминаю данную схему патогенеза гипертонической болезни потому, что она, мне кажется, хорошо дифференцирует место катехоламинов при гипертонической болезни. В отличие от гипертонии, вызванной феохромоцитомой, при которой сама по себе гипертония зависит от чрезмерного, избыточного образования надпочечниками катехоламинов, при гипертонической болезни с точки зрения представленной схемы мы и не можем ожидать подобного же значения катехоламинов, мы можем лишь усматривать в них роль промежуточного звена в становлении гипертонического состояния. Что это действительно так, показали специальные клинические исследования над содержанием катехоламинов в моче при артериальных гипертониях в разных их стадиях и формах.

По данным нашего сотрудника В. В. Меньшикова, содержание норадреналина и адреналина в моче при гипертонической болезни в обычных формах ее течения оказалось нормальным и даже иногда несколько пониженным. Таким образом, никакой гипердреналиемии, как утверждалось в прежних литературных источниках, относящихся к данному вопросу, на основании которых постулировался якобы эндокринный характер данной болезни, найдено не было. Вместе с тем было установлено, что в период обострения гипертонической болезни, во время подъема кровяного давления, а в особенности во время гипертонических кризов, наблюдается отчетливое повышение содержания катехоламинов, особенно за счет норадреналина. Эти данные были получены в Институте терапии в свое время Н. А. Ратнер и ее сотрудниками. В. В. Меньшиков подтвердил эти находки о некотором повышении содержания катехоламинов в организме при гипертонических кризах.

Иная картина наблюдается при гипертонических состояниях, возникших на почве феохромоцитомы. Феохромоцитома, как правило, сопровождается значительным увеличением продукции катехоламинов. Содержание катехоламинов при этом в десятки раз превосходит тот небольшой подъем, который наблюдается в период кризов при гипертонической болезни.

Таким образом, эти исследования проводят резкую грань в отношении значения катехоламинов при феохромоцитоме, с одной

стороны, и при гипертонической болезни, с другой стороны. Данная грань настолько значительна, что определение содержания катехоламинов в моче современными методами может, несомненно, служить ценным, а иногда решающим диагностическим методом для дифференциации гипертонической болезни от гипертонии при феохромоцитоме. Это дифференциально-диагностическое значение определения содержания катехоламинов практически важно потому, что, как известно, при феохромоцитоме единственным современным методом лечения является оперативный, тогда как при гипертонической болезни, в том числе и во время ее кризов, конечно, показаны только внутренние способы лечения.

Затронутый вопрос может быть освещен также и с точки зрения терапии при гипертонических состояниях. В настоящее время медикаментозная терапия гипертонической болезни направляется на основные звенья ее патогенеза. Так, в начальных, ранних формах гипертонической болезни обычно применяют нейротропные седативные средства, действующие на кору головного мозга, — бром и другие препараты, которые в этих начальных стадиях оказываются достаточными, как равно и немедикаментозные мероприятия общего характера, которые дают должный лечебный эффект. При дальнейшем течении болезни большое значение имеет применение средств, действующих на подкорковую область головного мозга, в частности особенно резерпина. В более упорных случаях мы вынуждены воздействовать средствами, влияющими на передачу прессорных импульсов, идущих из центральной нервной системы на сосудистую периферию; это ганглиолитики, действующие на симпатические ганглии. В настоящее время последнего рода средства с успехом заменяются адреносимпатиколитиками, такими, как исмелин или гуанетидин, ленинградский препарат октатензин (они избирательно действуют на периферические окончания симпатических нервов сосудистой стенки и таким образом создают блокаду не на уровне промежуточных ганглиев, и на уровне симпатических периферических образований), а также новый препарат — альфа-метил-допа. Препарат альфа-метил-допа интересен не только с чисто практической точки зрения, поскольку он несомненно окажется эффективным в более тяжелых формах гипертонии, но и с теоретической, физиологической стороны, — он основан на блокаде синтеза норадреналина надпочечниками. Как известно, норадреналин образуется из тирозина через звено, называемое допа (3,4-дигидрокси-фенил-аланин), который при участии декарбоксилазы переводится в допамин (3,4-дигидрокси-фенил-этиламин). Принцип лечения этим препаратом состоит в том, что в организм вводится альфа-метил-допа (альфа-метил-3,4-дигидрокси-*d*, *l*-фенил-аланин), который и привлекает к себе известное количество декарбоксилазы. Это отклонение декарбоксила-

зы создает определенную брешь в процессе синтеза норадреналина и уменьшение его продукции надпочечниками, что и приводит к понижению кровяного давления.

Из этих примеров видно, что современная терапия вынуждена считаться с существенной ролью катехоламинов в становлении гипертонической болезни, даже несмотря на то, что других решающих доказательств о значении данного фактора в ее патогенезе до сих пор не представлено.

Второй пример, рисующий роль катехоламинов, относится к коронарной болезни. Эта область еще полна неясностей; начать с того, что до сих пор не определены наши представления об иннервации коронарных артерий. Сосудосуживающая роль парасимпатической нервной системы, прокламированная известными исследованиями Анреппа и Сегала, не была подтверждена рядом других опытов и, как известно, некоторые другие физиологи, в частности А. И. Смирнов, выдвинули противоположную точку зрения о том, что блуждающий нерв скорее оказывает сосудорасширяющее влияние на коронарные артерии. С другой стороны, коронарные артерии с точки зрения симпатической иннервации с давних пор приводятся в число исключений из общего правила — в смысле сосудорасширяющего эффекта симпатической нервной системы. Обычно утверждается, что симпатическая нервная система не суживает коронарные артерии, а скорее их расширяет.

В исследованиях некоторых сотрудников Института терапии (А. В. Трубецкой, Е. Б. Новикова), а также Института фармакологии под руководством профессора В. В. Закусова устанавливаются более сложные механизмы влияния этих нервов на коронарный кровоток; по-видимому, во многом влияют дозы изучаемых симпато- и ваготропных средств или сила применявшихся раздражений данных нервов.

Еще более сложным является вопрос о действии катехоламинов на коронарное кровообращение. Суживает ли норадреналин коронарное русло или он его расширяет — вопрос, остающийся неясным до сих пор. Согласно концепции Рааба, действие катехоламинов на сердечную мышцу меньше всего зависит от влияния их на просвет коронарных артерий. Подчеркивается, что в большей степени это влияние сказывается на самой сердечной мышце, на ее метаболизме. Утверждается, что норадреналин усиливает обмен веществ в сердечной мышце, способствует повышению потребления ею энергетических ресурсов, в том числе кислорода, что ведет к ее гипоксии. В. Рааб утверждает, что в патогенезе инфаркта миокарда этот фактор играет ведущую роль; он полагает, что именно симпатоадреналовый криз и вызывает развитие некроза в сердечной мышце, конечно, в условиях ее относительного обеднения кровью, вызванного атеросклеротическими и другими органическими изменениями.

В Институте
запрещено
ством инт
убедила в т
изменения, ос
коронарном ру
И. К. Шхв
дечной мышце
жения опреде
(путем введен
опытах оказал
дражений на м
ганглиолитиков
эффект при одн
И. К. Шхва
еще одну очень
количественное
в ткани надпоч
подопытных жи
приведенному в
ле резко наруша
надпочечниках;
лось, в то время
шалось. Следова
некроза в сердеч
пределение в сол
броса их из надпо
Катехоламин
ной недостаточно
можном некрозо
опыт демонстрир
ством катехолам
средств при инфар
В настоящее в
градова, а также
А. В. Виноградов
иалином и синте
острой не- синте
карда, бессп
лени
вре
И
важн
очевид
лема ка

В Институте терапии А. П. Зыско в опытах на животных воспроизводила развитие некрозов в сердечной мышце посредством внутривенного введения норадреналина и действительно убедилась в том, что при этом создаются инфарктоподобные изменения, особенно на фоне атеросклеротических изменений в коронарном русле.

И. К. Шхвацабая воспроизводил очаговые некрозы в сердечной мышце при помощи разработанного им метода раздражения определенных отделов центральной нервной системы (путем введения воздуха в боковые желудочки мозга). В его опытах оказалось возможным ослабить влияние подобных раздражений на миокард посредством применения симпатических ганглиолитиков (как, например, гексония) и усиливать этот эффект при одновременном введении катехоламинов.

И. К. Шхвацабая и В. В. Меньшикову удалось обнаружить еще одну очень интересную закономерность; они исследовали количественное содержание катехоламинов в ткани миокарда и в ткани надпочечников как в контрольной группе, так и в группе подопытных животных с воздействием на нервную систему по приведенному выше методу. Оказалось, что в подопытной группе резко нарушается содержание катехоламинов в миокарде и в надпочечниках; в сердечной мышце оно отчетливо увеличивалось, в то время как в ткани надпочечников относительно уменьшалось. Следовательно, судя по этим данным, во время развития некроза в сердечной мышце происходит своеобразное перераспределение в содержании катехоламинов, возможно путем выброса их из надпочечников.

Катехоламины имеют большое значение в терапии коронарной недостаточности. Несмотря на точку зрения В. Рааба о возможном некрозогенном влиянии катехоламинов, практический опыт демонстрирует высокую эффективность терапии посредством катехоламинов, а также других симпатомиметических средств при инфаркте миокарда.

В настоящее время, после работ клиники проф. В. Н. Виноградова, а также более раннего сообщения нашего сотрудника А. В. Виноградова, повсеместно применяется лечение норадреналином и синтетическим препаратом — мезатоном больных с острой недостаточностью кровообращения при инфаркте миокарда и так называемом кардиогенном коллапсе. Вероятно, этот бесспорный лечебный эффект достигается как посредством усиления тонуса периферических сосудов, так и, возможно, одновременного повышения сократительной функции миокарда.

Из приведенных примеров по патогенезу и терапии двух важнейших сердечно-сосудистых заболеваний, мне кажется, с очевидностью видно, насколько значительную роль имеет проблема катехоламинов для клиники.

О действии катехоламинов на обмен веществ миокарда

Докт. мед. наук *М. Е. Райскина*

Кафедра патофизиологии (зав. — проф. С. Л. Лейтес) Центрального института усовершенствования врачей

Еще недавно представлялось, что характер действия катехоламинов на обмен веществ сердца в общих чертах выяснен. Казалось доказанным представление, согласно которому катехоламины стимулируют окислительные процессы в миокарде. Это представление основывалось на данных большого числа авторов (Gremels, 1936; Gollwitzer-Mejer und Kroetz, 1939; Ramos, 1951; Gerola, Feinberg, Katz, 1959; Fawaz et al., 1960; Кисин, 1961, и др.), показавших, что адреналин и норадреналин увеличивают потребление кислорода сердцем из крови. При этом не принимались в расчет данные, противоречащие этому представлению. Так, увеличение потребления кислорода сердцем не сопровождалось усилением окислительного фосфорилирования. Фавац (Fawaz, 1960) не обнаружил увеличения содержания макроэргических фосфатов даже при увеличении потребления кислорода сердцем до 200%. Л. М. Макаревич-Гальперина (1946) в опытах на собаках *in vivo* обнаружила под влиянием адреналина уменьшение содержания АТФ. Вайкер (Weicker, 1936) получил аналогичные данные на изолированном сердце кошки. В наших опытах на кроликах *in vivo* (Райскина, 1951) мы обнаружили, что под влиянием адреналина содержание фосфокреатина в сердце не только не увеличивается, но уменьшается в четыре раза по сравнению с нормальным уровнем.

С другой стороны, при увеличении потребления кислорода сердцем наблюдалось усиление гликолиза. Об этом свидетельствовало обнаруженное рядом авторов уменьшение (вплоть до полного истощения) запасов гликогена в сердце (Chang, 1936; Розовская, 1945). В опытах на кроликах *in vivo* мы подтвердили эти данные, обнаружив под влиянием адреналина статистически достоверное снижение содержания гликогена в сердце с 500 до 370 мг % (Райскина, 1951).

Одновременно со снижением содержания гликогена в сердце Вайкер, а также Готденкер и Марчи (Gottdenker, de Marchi, 1937) под влиянием адреналина обнаружили накопление молочной кислоты в сердце.

Усиление анаэробного распада углеводов, очевидно, не является специфическим ответом сердечной мышцы на адреналин. В исследовании Грина (Greene, 1961) было обнаружено, что при введении адреналина в смешанной артериальной крови у людей нарастает содержание как молочной, так и пирувиноградной кислот, но увеличение молочной выражено в большей степени,

что указ
анаэроб
фактом
введен
это объ
кислоро
ным кро
лась толь
zeг-Mejer
нарного
поддержи
В опытах
зывало ре
у всех ав
увеличивал
сердцем и,
дефицита к
Остаетс
ви не отпра
Известн
ми авторам
ной разниц
коронарный
фундирующ
При вве
результате с
нарный кро
рующего в
диффундиру
слительных
увеличением
гликогенолиз
го цикла. Ес
мышечную пл
часть его оста
повысится на
Отсюда сл
сердцем из кр
нее — об утил
це, и, следоват
катехоламинам
использовании
объяснимо тем,
щего в опытах
В кислороде с
В настоящее
двум величинам
Заказ № 94

что указывает на общий сдвиг обмена в организме в сторону анаэробных процессов. Это согласуется с известным клиническим фактом появления признаков коронарной недостаточности при введении адреналина. С позиций, развиваемых Раабом (1959), это объясняется тем, что увеличенная потребность сердца в кислороде не удовлетворяется неадекватно возросшим коронарным кровотоком. Однако неадекватность такого рода наблюдалась только в опытах на сердечно-легочном препарате (Gollwitzer-Mejer und Kroetz, 1939), где возможность усиления коронарного кровотока была весьма ограничена искусственно поддерживаемым постоянным уровнем артериального давления. В опытах же на целом животном, где введение адреналина вызывало резкий подъем артериального давления, неадекватность у всех авторов проявлялась в том, что коронарный кровоток увеличивался в большей степени, чем потребление кислорода сердцем и, следовательно, в сердце не должно было возникнуть дефицита кислорода.

Остается предположить, что потребление кислорода из крови не отражает истинного потребления кислорода миокардом.

Известно, что величина потребления кислорода сердцем всеми авторами рассчитывается как произведение артерио-венозной разницы в содержании кислорода в коронарной крови на коронарный кровоток и определяет количество кислорода, диффундирующего в миокард из крови в единицу времени.

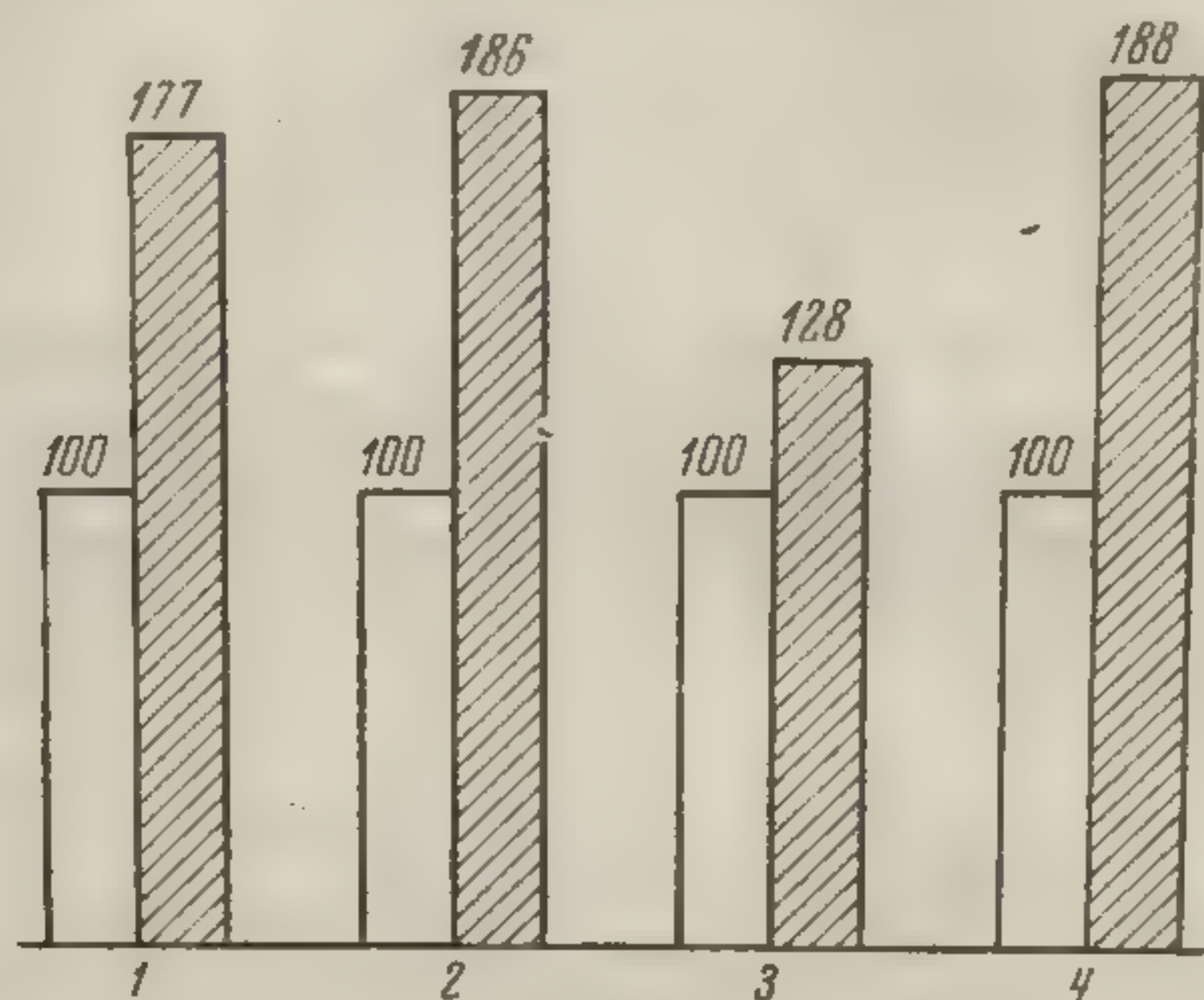
При введении адреналина, когда артериальное давление в результате спазма периферических сосудов повышается и коронарный кровоток возрастает, количество кислорода, диффундирующего в миокард из крови, увеличивается. Этот усиленно диффундирующий кислород может быть утилизирован для окислительных процессов лишь в том случае, если параллельно с увеличением диффузии возрастает активность всех ферментов гликогенолиза, цикла Кребса и окислительно-восстановительного цикла. Если же этого не произойдет, то диффундирующий в мышечную плазму кислород не будет полностью утилизирован и часть его останется в растворенном состоянии, в результате чего повысится напряжение кислорода в миокарде.

Отсюда следует, что по величине потребления кислорода сердцем из крови нельзя судить о потребности в нем или точнее — об утилизации его для окислительных процессов в сердце, и, следовательно, общепринятое представление о повышении катехоламинами окислительных процессов в сердце основано на использовании ошибочного методического приема. Это легко объяснимо тем, что до последних лет не было метода, позволяющего в опытах *in vivo* определить величину истинной утилизации кислорода сердцем.

В настоящее время появилась возможность судить о ней по двум величинам: по потреблению кислорода сердцем из крови и

по напряжению кислорода в миокарде, определяемому полярографическим методом.

В исследовании, проведенном нами совместно с З. Т. Самойловой и М. Я. Ходас (1963) на 17 собаках, мы изучили действие адреналина в дозе 50 мкг и норадреналина в дозе 25 мкг (на



Действие адреналина на артериальное давление (1), коронарный кровоток (2), потребление кислорода сердцем из крови (3) и напряжение кислорода в миокарде (4)

Белые столбики — исходное состояние (принято за 100); заштрихованные — изменения под влиянием адреналина

животное) на все показатели, характеризующие кислородный баланс сердца.

Как видно из рисунка, при введении адреналина (аналогичные данные получены для норадреналина) в соответствии с повышением артериального давления увеличивается коронарный кровоток. Вследствие уменьшения артерио-венозной разницы (за счет повышения насыщения кислородом крови коронарного синуса) значительно меньше возрастает потребление кислорода из крови. В то же время, в соответствии с данными Сайена и сотрудников (Sayen et al., 1960), резко возрастает напряжение кислорода в миокарде.

Тот факт, что коронарный кровоток возрастает в большей степени, чем потребление кислорода сердцем из крови, указывает на то, что миокард не получает весь кислород, доставляемый увеличенным кровотоком.

Но используется ли то количество кислорода, которое поступило в миокард? Тот факт, что напряжение кислорода в миокарде возрастает в большей степени, чем потребление кислорода из крови, указывает на то, что адреналин угнетает утилизацию кислорода сердцем. Этот вывод находится в соответствии с дан-

ными Германа (Hermann, 1954), М. Ю. Гайсинской и А. М. Утевского (1962), которые в опытах *in vitro*, где определялось истинное потребление кислорода, не обнаружили увеличения его под действием катехоламинов.

Угнетение катехоламинами утилизации кислорода миокардом может быть обусловлено действием продуктов «хиноидного» окисления адреналина. Так, по данным М. Ю. Гайсинской и А. М. Утевского, адренохром тормозит утилизацию кислорода сердцем. Угнетающий окислительные процессы эффект продуктов хиноидного превращения адреналина, очевидно, связан с их способностью подавлять активность дыхательных ферментов, что было показано Б. Н. Манухиным (1956) на примере сукцин-дегидразы. За счет активации гексокиназы и угнетения дыхательных ферментов катехоламины и вызывают, по-видимому, показанный выше сдвиг обмена в анаэробную сторону.

Угнетению утилизации кислорода может способствовать, кроме того, вызываемая катехоламинами желудочковая тахикардия, при которой предельно укорачивается диастола — фаза использования кислорода сердцем.

Угнетение использования кислорода может быть также результатом сдвига рН-миокарда в щелочную сторону, которое было обнаружено при введении адреналина. Подобно тому, как это известно для гемоглобина, сдвиг рН в щелочную сторону, вероятно, увеличивает прочность связи миоглобина с кислородом, чем тормозит использование его для окисления субстратов дыхания.

Вызываемое адреналином усиление работы сердца, не сопровождающееся адекватным увеличением утилизации кислорода, по-видимому, оказывается возможным, во-первых, за счет использования запасов АТФ в миокарде в результате активации АТФ-фазы освобождающимися при действии катехоламинов ионами Ca^{++} . Во-вторых, усиление сокращений может достигаться путем прямого воздействия катехоламинов на сократительные свойства актомиозина. Так, вызываемое адреналином изменение реактивности сульфгидрильных групп, по представлениям Бинкли (Binkley, 1945), может усиливать сократительную способность миозина.

Анализ полученных нами и литературных данных позволяет прийти к заключению, что старое представление о стимуляции катехоламинами окислительных процессов в сердце, основанное на ошибочном методическом приеме, должно быть заменено новым, согласно которому катехоламины, резко усиливая приток кислорода к сердцу, одновременно с этим тормозят его адекватное использование для окислительных процессов в соответствии с возросшими потребностями сердца.

Литература

- Гайсинская М. Ю. и Утевский А. М. Укр. биохим. ж., 1962, 34, 2, 237.
- Кисин И. Е. Бюлл. exper. биол. и медиц., 1961, 10, 67.
- Макаревич-Гальперина Л. М. Данные о химическом составе сердца при изменении его функции. Дисс. докт., Харьков, 1946.
- Манухин Б. Н. Докл. АН СССР, 1956, 106, 4, 747.
- Манухин Б. Н. Докл. АН СССР, 1956, 107, 1, 188.
- Рааб (Raab W.) В. Достижения кардиологии. М., Медгиз, 1959, стр. 67.
- Райскина М. Е. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 1, 31.
- Райскина М. Е., Самойлова З. Т., Ходас М. Я. Патол., физиол. и exper. терап., 1963, 2, 19.
- Розовская Е. С. Фармакол. и токсикол., 1945, 8, 1, 11.
- Ходас М. Я., Шимелович Л. Б., Райскина М. Е., Самойлова З. Т.—Патол., физиол. и exper. терап., 1963, № 2, 73.
- Binkley F. Science, 1945, 102, 477.
- Chang I. Quart. J. exptl. Physiol., 1936, 26, 285.
- Fawaz G. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 380.
- Feinberg H. und Katz L. K. Amer. J. Physiol., 1958, 193, 1, 151.
- Gerola A., Feinberg H. und Katz L. N. Amer. J. Physiol., 1959, 196, 2, 394.
- Gollwitzer-Mejer K. und Kroetz C. Pflüg. Arch., 1939, 241, 248.
- Gottdenker F., de Marchi. Klin. Wchnschr., 1937, 37, 1282.
- Greene N. H. J. Lab. Clin. Med., 1961, 58, 682.
- Gremels H., Schmied N. Arch., 1936, 181, 165.
- Herrmann R. G. J. Pharmacol. and Exptl Therap., 1954, 112, 23.
- Ramos J. G. Arch. Inst. cardiol. (Mexico), 1951, 21.
- Sayen J. J., Katcher A., Sheldon W. F., Gilbert C. H. Circulat. Res., 1960, 8, 1, 1109.
- Weicker B. Arch. Exptl. Pathol. und Pharmacol., 1936, 181, 525.

Искусственное нарушение кровообращения миокарда и обмен катехоламинов в сердечной мышце кроликов

Действ. член АМН СССР, проф. **А. В. Лебединский**,
канд. биол. наук **А. Ф. Маслова**

[Институт биофизики Министерства здравоохранения СССР (дир. — действ. член
АМН СССР, проф. П. Д. Горизонтов)]

Большое значение изучения патогенеза острого инфаркта миокарда для практики является несомненным поводом для продолжения исследований в этом направлении, так как имеются все основания утверждать, что патогенез этого заболевания еще не изучен в той степени, при которой только и возможна организация практически эффективных мер борьбы с ним.

Подчеркивая важность продолжения исследований в этой области, необходимо отдавать себе отчет в тех трудностях,

которые встают перед исследователем. Они проистекают прежде всего из того, что мы оказываемся перед необходимостью пересмотра ряда казалось бы незыблемых положений и учета появившихся новых данных.

С одной стороны, мы располагаем рядом фактов, свидетельствующих о повышении активности системы блуждающего нерва.

Этот вывод может быть сделан на основании ряда экспериментов и, прежде всего, данных о том, что в результате выключения влияний эфферентных волокон п. vagi ликвидируется или ограничивается ряд проявлений последствий перевязки одной из нескольких веточек левой венечной артерии. Так, например, после новокаиновой блокады ствола блуждающего нерва у кошек исчезают возникающие при этом групповые экстрасистолы (Лебединский, Медведев, Пеймер, 1953; Лебединский, Медведев, 1957; Лебединский, 1961), увеличивается сократительная способность миокарда. Опыты показывают, что обнаруживаемая в этих условиях на ЭКГ кролика монофазия оказывается более выраженной при раздражении подбугровой области и этот феномен исчезает после атропинизации животного (Смирнова, 1962).

Наконец, как это было показано А. В. Лебединским с соавторами (1957, 1961) и подтверждено А. Т. Субботой и С. П. Суховой, могут быть обнаружены явления ограничения кровоснабжения в участке, соседнем с районом миокарда, снабжаемым перевязанными веточками венечной артерии, что тоже может быть связано с активацией системы блуждающего нерва.

В этой группе фактов следует различать две стороны явлений. С одной стороны, речь должна идти о причинах повышения активности блуждающего нерва и, с другой стороны, о механизме перечисленных проявлений этой активности.

Первый вопрос решается относительно просто. По всей вероятности речь должна идти о расширении рефлексогенной зоны, с которой происходит в этих условиях активация вагальной иннервации сердца. В нашей лаборатории было показано, что в результате перевязки веточки венечной артерии возникает рефлекс через блуждающий нерв на сердце, проявляющийся в замедлении ритма сердечных сокращений (Кисловская, 1959). Позднее, при наличии зоны инфаркта, рефлекс легко возникает в форме нарушений ритма (групповые экстрасистолы) при механическом и химическом раздражении сино-каротидной зоны, механорецепторов перикарда и т. д.

Попытка ответить на второй из поставленных вопросов представляет собой гораздо более трудную задачу; трудную прежде всего в связи с той сложной ситуацией, которая создалась около столь еще недавно казавшейся ясной проблемы — влияния блуждающего нерва на сердце. Мы не имеем возможности

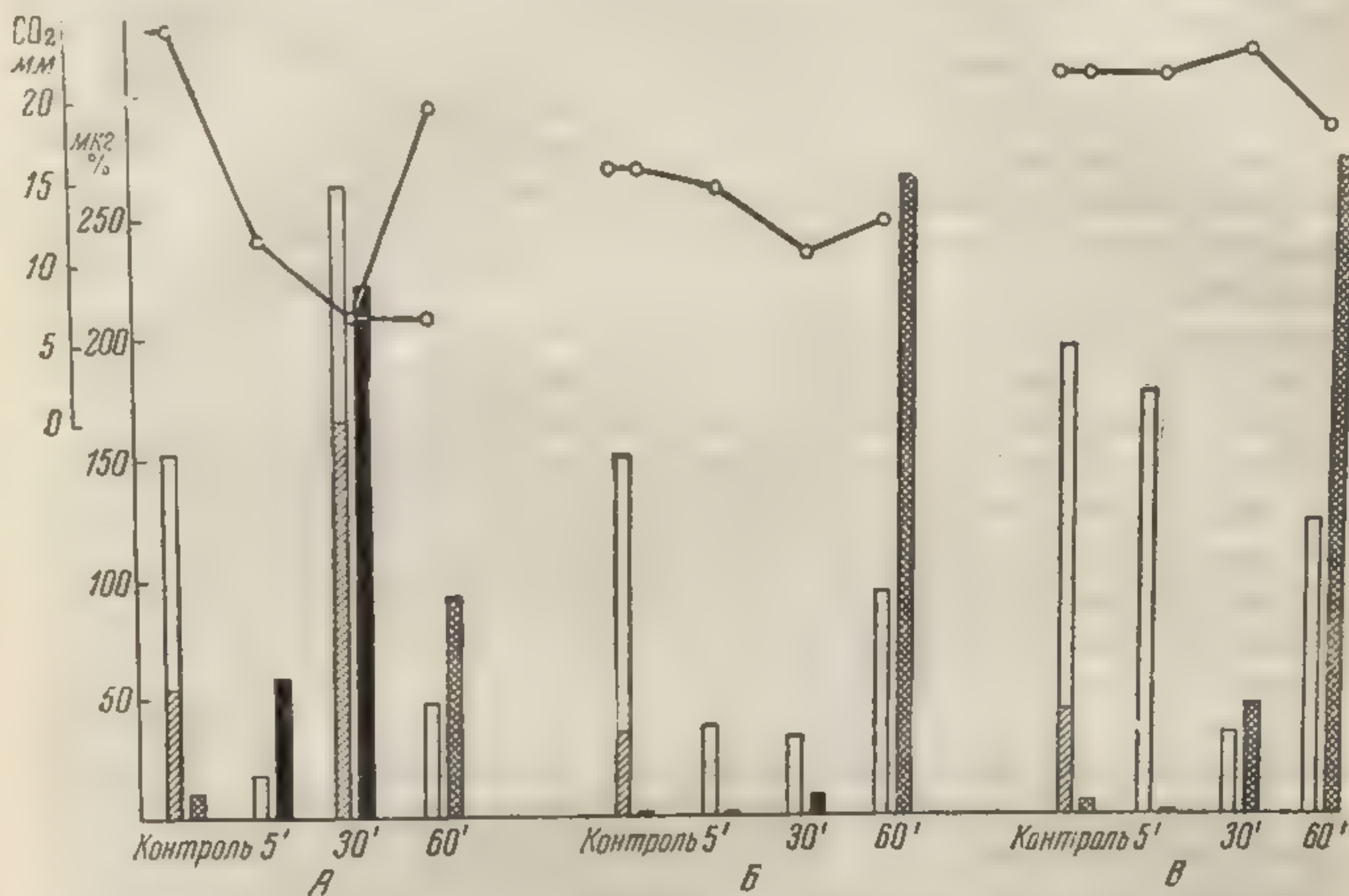
сколько-нибудь подробно излагать ее в настоящем сообщении; напомним только о данных М. Г. Удельнова (1961), согласно которым типичные тормозящие эффекты блуждающего нерва могут быть обнаружены только в результате включения большого числа эфферентных нейронов блуждающего нерва. Еще более сложным является вопрос о влиянии блуждающего нерва на венозные сосуды, освещение которого дано в ряде вышедших в недавнее время монографий (Парин и Меерсон, 1960; Теплов, 1962; Фролькис, 1962, и др.). Существенно подчеркнуть, что при оценке влияния нервов на венозное кровообращение, в том числе и блуждающего нерва, надо учитывать не только его влияние на сосудистую стенку, осуществляемое через посредство медиаторов, но и их экстравазальные эффекты, которые вторично могут оказать свое влияние на тонус сосудистой стенки. При этом обе группы воздействий могут быть направлены неоднозначно.

Вероятно, именно с этим связана зависимость эффекта блуждающего нерва от состояния миокарда. Этот феномен уже давно известен в физиологии и может быть наглядно иллюстрирован в следующей форме эксперимента. При определенных, одних и тех же условиях раздражения блуждающего нерва можно не наблюдать никаких эффектов этого раздражения на сердце лягушки. Однако после кровопотери отрицательный инотропный эффект блуждающего нерва в отношении желудочка становится весьма отчетливым. Как это в свое время было показано А. С. Мозжухиным (1950), такой хорошо известный эффект раздражения п. vagi, как положительное колебание потенциала повреждения сердца черепахи, исчезает после воздействия на сердце моноиодоацетатом и восстанавливается вновь после введения витамина В₁.

Те условия, которые могут привести к активации системы блуждающего нерва, ■ самой общей форме могут быть обозначены как адинамия миокарда. Это заставляет вспомнить работы Л. А. Орбели и его сотрудников (1938), которые показали, что именно это условие для скелетной мышцы является поводом к проявлению влияний симпатической иннервации. Возникает естественный вопрос: быть может, не гиподинамическое состояние миокарда при его инфаркте само по себе является поводом к активации системы блуждающего нерва, а она возникает ■ результате активации симпатической иннервации в ответ на инфаркт миокарда? Не складываются ли события таким образом, что ■ ответ на те изменения в состоянии миокарда, которые происходят при его инфаркте, активируется симпатическая иннервация, а это, в свою очередь, создает условия для усиления активности блуждающего нерва?

На рисунке приведены основные результаты экспериментов с определением содержания катехоламинов в миокарде полярно-

графическим методом¹, описанным одним из нас (Маслова, 1959). Такого рода определения производились в миокарде в районе перевязки сосуда, в участке левого желудочка, соседнего с предыдущим, и в мышечной стенке правого желудочка. Как видно из таблицы, уже через 5 мин. после перевязки в каждом из перечисленных участков происходят изменения в содержании



Изменение содержания катехоламинов и кислорода в различных участках миокарда после перевязки венечного сосуда

А — область перевязки левого желудочка; Б — левый желудочек вне области перевязки; В — правый желудочек. Белые столбики — норадреналин (свободная форма); косая штриховка — норадреналин (связанная форма); крестообразная штриховка — адреналин (свободная форма); черные столбики — адреналин (связанная форма) (в $\text{мкг} \%$). Сплошная линия — содержание кислорода (в мм по показаниям CO_2)

катехоламинов. В области инфаркта характерно появление уже через 5 мин. связанной формы адреналина, содержание которого особенно заметно нарастает к 30-й минуте. В это же время увеличивается количество свободного норадреналина. Общее количество катехоламинов заметно растет. К 60-й минуте катехоламины оказываются представленными свободным адреналином и норадреналином.

Возникает естественный вопрос об источниках повышенного содержания катехоламинов в ишемизированном участке миокарда.

¹ Считаю необходимым выразить свою признательность проф. А. М. Утевскому, который оказал нам существенную помощь в разработке этого метода.

Совершенно понятно, что предположение об их экстракардиальном происхождении отпадает, так как кровоснабжение в этом участке практически отсутствует. Необходимо принять, что они образовались в самом ишемизированном участке.

Эта мысль находит подтверждение при сопоставлении описанных событий с изменениями содержания катехоламинов в «соседнем» и отдаленном участках миокарда. Как видно из той же таблицы, повышение содержания в них катехоламинов (за счет возрастания свободного адреналина) происходит в более поздние сроки — к 60-й минуте, т. е. тогда, когда количество местнообразовавшихся в участке инфаркта катехоламинов уже заметно падает. Легко принять, что повышение содержания катехоламинов в двух других указанных участках обязано своим происхождением увеличению секреторной активности адреналовой системы. Причины последней при инфаркте миокарда недостаточно ясны; во всяком случае они не могут рассматриваться как прямое следствие возбуждения гипоталамических структур, так как, по данным А. Ф. Масловой, полученным в нашей лаборатории, при электрическом раздражении подбугровой области в хроническом эксперименте наблюдается картина, отличная от описанной — в крови уменьшается количество свободного адреналина и нарастает количество связанного.

Вернемся к поставленному нами вопросу о том, нельзя ли объяснить обнаруженную повышенную активность блуждающего нерва при инфаркте миокарда нарастанием содержания в нем катехоламинов?

Результаты многих экспериментов позволяют ответить на этот вопрос положительно.

М. А. Посконова (1957) при длительном раздражении симпатической иннервации сердца наблюдала наступление тормозящей фазы и объясняла этот феномен накоплением продуктов окисления адреналина. То обстоятельство, что эффект снимался атропином, позволяет предположить, что наступление тормозящей фазы можно объяснить включением вагальной иннервации на фоне появления продуктов распада адреналина. Было показано, что адреналин способствует восстановлению эффекта, свойственного раздражению блуждающего нерва при феномене ускользания. Некоторые фактические данные заставляют предполагать, что система: иннервационные механизмы блуждающего нерва — накопление катехоламинов или продуктов их распада в миокарде — активация п. *vagi* может рассматриваться как автоматический саморегулирующийся механизм. Одним из прямых экспериментальных доказательств его существования могут быть опыты Посконовой, показавшей, что при раздражении блуждающего нерва появляются ацетилхолиноподобные вещества, а в момент «ускользания» сердца и последующей за этим активации сократительной деятельности — адреналинопо-

добные продук
восстановление
фаркта миокар
пление катехо
ция системы бл

Как оценит
ношении патог

В нормальн

ионирование

щейся систем

давно, в 80-х г

вопрос о регул

дечную мышцу

А. И. Смирнова

виях инфаркта

оказаться благ

всего, для само

гальное влияни

цессов, то ведь

снабжение отсу

щего нерва ока

ния кровоснабж

кровоснабжение

источником нар

ности в результ

с потерей калия

цессов деполяри

ние в изменения

ном неблагопри

ваемом при

проницаемости с

вать отеку миок

рин).

Выше мы да

значенных нами

стема. Согласно

нов может явит

дающего нерва.

содержания явл

рованной мыш

Весьма вероя

более сложным

ратории А. М.

кую активность

события могут о

освобождающег

действия на ко

добные продукты, на фоне накопления которых констатируется восстановление активности блуждающего нерва. В случае инфаркта миокарда, как мы только что видели, происходит накопление катехоламинов и, как и в нормальных условиях, активация системы блуждающего нерва.

Как оценить это обстоятельство, чрезвычайно важное в отношении патогенеза острого инфаркта миокарда?

В нормальных условиях жизнедеятельности организма функционирование указанной выше автоматической саморегулирующейся системы биологически бесспорно целесообразно. Уже давно, в 80-х годах прошлого столетия, И. П. Павлов поставил вопрос о регуляторных влияниях блуждающего нерва на сердечную мышцу. Это составило предмет ряда исследований А. И. Смирнова и его сотрудников (1955, 1958). Однако в условиях инфаркта миокарда не все стороны влияния п. vagi могут оказаться благоприятными для сердечной мышцы и, прежде всего, для самого участка инфаркта. Действительно, если вагальное влияние обеспечивает течение восстановительных процессов, то ведь они невозможны в участке, в котором кровоснабжение отсутствует. Однако вместе с тем влияния блуждающего нерва оказываются источником рефлекторного ограничения кровоснабжения в других участках миокарда, в которых кровоснабжение анатомически может быть и не нарушено, стать источником нарушений нормального ритма сердечной деятельности в результате стойкой деполяризации мембран, связанной с потерей калия, нарушения нормального взаимоотношения процессов деполяризации и реполяризации, что найдет свое выражение в изменениях ЭРГ. Мы не упомянули еще об одном возможном неблагоприятном влиянии блуждающего нерва — развивающемся при его раздражении в ряде случаев увеличении проницаемости стенок венечных сосудов, что может способствовать отеку миокарда (З. Н. Нахильническая в нашей лаборатории).

Выше мы дали вероятную схему событий в миокарде, обозначенных нами как автоматическая саморегулирующаяся система. Согласно этому представлению, накопление катехоламинов может явиться естественной причиной возбуждения блуждающего нерва. В области инфаркта миокарда повышение их содержания является регулятором местных изменений ишемизированной мышечной ткани.

Весьма вероятно, что на самом деле события представляются более сложными. Прежде всего следует учитывать данные лаборатории А. М. Утевского, подчеркнувшего особую биологическую активность продуктов распада катехоламинов. Далее события могут осложняться появлением на арене серотонина, освобождающегося при распаде тромбоцитов, помимо местного действия на коронарные сосуды, вызывающего ряд рефлексов

в системе кровообращения, а также благодаря свойственному ему антихолинэстеразному действию, усиливающему влияние блуждающего нерва.

В настоящее время трудно учесть всю сложную картину событий, разыгрывающихся при нарушении кровообращения миокарда. Однако большой удельный вес катехоламинов и продуктов их распада в патогенезе нарушений представляется бесспорным. Для полноты изложения следует иметь в виду давно известное их влияние на обмен веществ миокарда и, в частности, на поглощение мышечной массой сердца кислорода. На рисунке приведены данные, полученные в нашей лаборатории при полярографическом определении содержания кислорода в миокарде (С. Г. Антонян). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что содержание кислорода в миокарде приобретает минимальное значение не непосредственно после перевязки сосуда, но в период, соответствующий максимальному накоплению в миокарде катехоламинов. Примерно то же самое происходит и в соседнем участке. Наблюдая эти факты, трудно отказаться от мысли о том, что именно катехоламины ответственны в какой-то мере за возникновение относительной гипоксии в участках с функционально нарушенным кровообращением, усугубляя трагедию кислородного голодания в зоне анатомически прерванного кровоснабжения миокарда.

Литература

- Кисловская И. Л. Сб. рефератов по радиац. медицине за 1958 г. М., 1959, стр. 38.
- Лебединский А. В. Клини. медиц., 1961, № 5, 52.
- Лебединский А. В., Медведев В. И. Патол. физиол., 1957, № 6, 9.
- Лебединский А. В., Медведев В. И., Пеймер И. А. Значение спазма венечных сосудов в патогенезе коронарной недостаточности. Л., 1953.
- Маслова А. Ф. Биохимия, 1959, 24, 2, 182.
- Мозжухин А. С. Труды ВМА им. С. М. Кирова, 1950, 41.
- Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Л., Медгиз, 1938.
- Павлов И. П. Лекции по физиологии. М., Изд-во АН СССР, 1957.
- Парин В. В., Меерсон Ф. З. Очерки клинической физиологии кровообращения. М., Медгиз, 1960.
- Посконова М. А. Физиологический анализ периодических влияний блуждающего нерва на сердце. Автореф. канд. дисс. М., 1957.
- Смирнова Н. П. Бюлл. экспер. биол. и медиц., 1962, 10, 42.
- Смирнов А. И., Шумилина А. И. Клини. медиц., 1955, 33, 62.
- Смирнов А. И., Шумилина А. И., Ульянова О. В. VIII Всес. съезд физиол., биох. и фарм. Тезисы докл. М., 1955, стр. 562.
- Смирнов А. И., Голова С. В., Ульянинский Л. С. Бюлл. экспер. биол. и медиц., 1958, 46, 33.
- Смирнов А. И., Голова С. В., Ульянинский Л. С. Бюлл. экспер. биол. и медиц., 1958, 47, 28.
- Суббота А. Т., Сухова С. П. Цит. по: Лебединский А. В., 1961.
- Теплов С. И. Нервная и гормональная регуляция коронарного кровообращения. М., Медгиз, 1962.
- Удельнов М. Г. Нервная регуляция сердца. М., Изд-во МГУ, 1961.
- Фролькис В. В. Коронарное кровообращение и экспериментальный инфаркт миокарда. Киев, Медгиз УССР, 1962.

Изменение обменных процессов в миокарде под влиянием норадреналина и адреналина при различных методах кардиоплегии

Канд. мед. наук *Г. Н. Окунева*, канд. мед. наук *Г. Ф. Архипова*,
Е. Н. Сергеев

Институт экспериментальной биологии и медицины СО АН СССР
(и. о. дир. — доцент Ю. И. Бородин)

С развитием искусственного кровообращения актуальным становится вопрос о принудительной остановке сердца (кардиоплегии). В восстановительный период после кардиоплегии нередко развивается ряд осложнений (ослабление сократительной способности миокарда, фибрилляции и т. д.). Эффективные методы борьбы с этими осложнениями до сих пор не разработаны. Применение в этот период адреналина и норадреналина спорно. Механизм действия симпатомиметических аминов, применяемых для усиления слабых сокращений сердца после кардиоплегии, еще недостаточно известен. Необходимо учитывать, что эти препараты повышают потребление кислорода миокардом, что не всегда желательно в послеоперационном периоде.

Согласно исследованиям ряда авторов (Schlosser, 1960; Greenberg, 1960; Губка с сотр., 1961, 1962), при кардиоплегии происходит значительное изменение обменных процессов миокарда и снижение его тонуса, что нередко приводит к острой сердечной слабости в восстановительный период. В связи с этим применение катехоламинов, активирующих процессы, связанные с выработкой и утилизацией энергии (Райскина, 1962), казалось бы обоснованным. Целью работы явилось изучение влияния адреналина и норадреналина на обменные процессы миокарда в восстановительный период при различных методах принудительной остановки сердца.

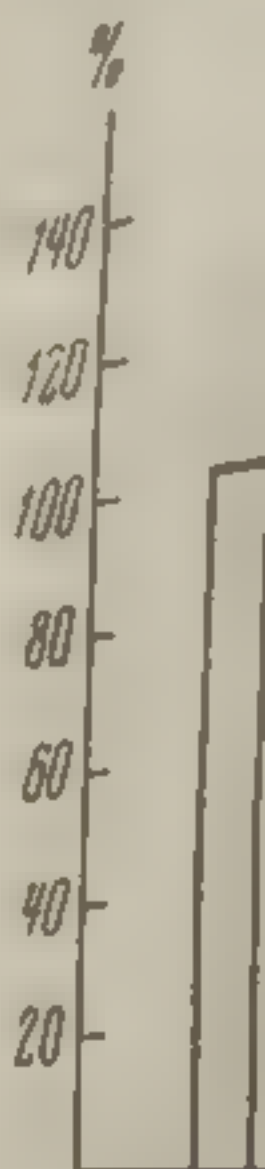
Работа выполнена на 24 собаках. Кардиоплегия вызывалась различными методами: 1) ацетилхолином; 2) ацетилхолином в сочетании с цитратом калия; 3) гипоксией; 4) охлаждением сердца. Остановка сердца была в пределах 5—10 мин. У экспериментальных животных (по шести для каждого метода кардиоплегии) определялось в крови содержание кислорода и углекислоты по методу Ван-Слайка, насыщение крови кислородом и рН крови. По методу Варбурга определялось потребление кислорода сердечной мышцей, взятой из стенки правого желудочка. Все показатели изучались до кардиоплегии, на 3—4-й минутах кардиоплегии и 5—10-й минутах после нее (восстановительный период). Кровь для исследований брали из правого и левого желудочков сердца путем пункций и с помощью зон-

да из коронарного синуса. Кардиоплегические вещества вводились в дозе: ацетилхолин — 10—20 мг/кг, при сочетании ацетилхолина с цитратом калия — первый в дозе 5 мг/кг, второй — 12 мг/кг. Препараты разводились в 20 мл физиологического раствора и вводились шприцем с загнутой иглой в корень аорты, при пережатых аорте и легочной артерии. Гипоксический метод кардиоплегии осуществлялся только пережатием аорты с легочной артерией. Остановка сердца охлаждением достигалась путем перфузии коронарных сосудов раствором Рингера с $t + 2 - + 4^{\circ}$. Адреналин и норадреналин вводились внутрисердечно в количестве 0,3—0,5 мл 0,1%-ного раствора (разведенными в физиологическом растворе) на 8—9-й минуте восстановительного периода.

Как показали наши исследования (см. рисунок), ацетилхолин вызывал кратковременную остановку сердца. В этот период отмечалось понижение содержания кислорода в крови на 10%, сдвиг pH на 0,1—0,2 в кислую сторону. Потребление кислорода миокардом снижалось на 20%. В восстановительный период все указанные изменения быстро нормализовались. При введении норадреналина отмечалось увеличение потребления кислорода миокардом в 1,5—2 раза по сравнению с исходной величиной. Адреналин вызывал менее выраженный эффект. Было отмечено, что в ряде опытов, когда адреналин или норадреналин вводился на фоне длительной фибрилляции, потребление кислорода миокардом снижалось и сердечная деятельность не восстанавливалась.

Остановка сердца, вызванная ацетилхолином в сочетании с цитратом калия, была более продолжительной. Отмечалось снижение содержания кислорода в артериальной крови на 8%, сдвиг pH на 0,1 в кислую сторону. Потребление кислорода миокардом также понижалось на 15—20%. В восстановительный период все наблюдавшиеся изменения увеличивались: содержание кислорода в крови понижалось на 16%, потребление кислорода сердечной мышцей уменьшалось на 50%. Введение на этом фоне норадреналина способствовало выравниванию указанных сдвигов, сокращало период восстановления сердечной деятельности. После длительной фибрилляции (15—30 мин) норадреналин был неэффективным. Наилучшие результаты получены при введении норадреналина в ближайший период после кардиоплегии (на 3—8-й минутах). Остановка сердца, вызванная перфузией коронарных сосудов охлажденным раствором Рингера, сопровождалась значительным понижением содержания кислорода в крови (на 26—30%), сдвигом pH на 0,1 в кислую сторону, снижением потребления кислорода миокардом на 50%. В восстановительный период отмечались повышение потребления кислорода миокардом до 80% от исходной величины и нормализация газового состава крови. Введение в этот период

норадреналин
становлению
процессов мио
гочной артери
новки сердца
При этом отме



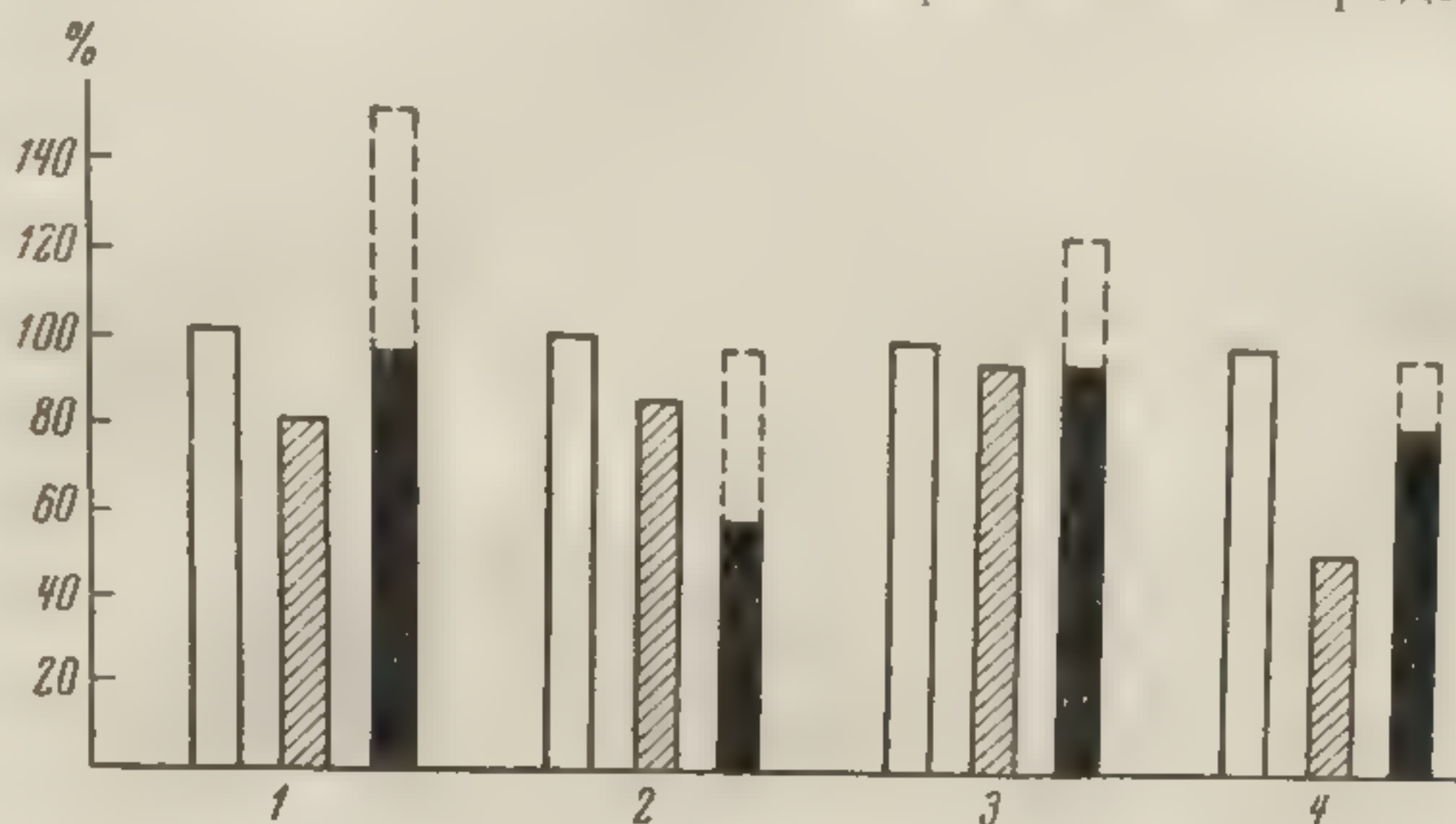
Потребление

1 — применен
том калия; 3
плегии; столб
кардиоплегии

на 28%, сдвиг pH
снижение потре
ный период все
ному уровню. В
потребление ки
Таким обра
тельный период
да при кардиоп
в миокарде, нап
диоплегии, вызв
калия. Это спос
миокарде и знач

Райскина М. Е.
Губка М., Феде
нар. биохим. кон
Губка М. Грудная
Greenberg J. Sur
Schlosser V. Tho

норадреналина способствовало более быстрому и полному восстановлению сердечной деятельности и нормализации обменных процессов миокарда. Кратковременное пережатие аорты и легочной артерии в пределах 5 мин. с целью гипоксической остановки сердца ни в одном случае не вызывало кардиоплегии. При этом отмечалось понижение содержания кислорода в крови



Потребление кислорода (по методу Варбурга) миокардом при различных методах кардиоплегии

1 — применение ацетилхолина; 2 — применение ацетилхолина с цитратом калия; 3 — аноксия; 4 — гипотермия. Белые столбики — до кардиоплегии; столбики с точками — во время кардиоплегии; черные — после кардиоплегии; пунктирные — то же, на фоне внутрижелудочкового введения норадреналина

на 28%, сдвиг pH на 0,1—0,2 ■ кислую сторону, незначительное снижение потребления кислорода миокардом. В восстановительный период все указанные сдвиги быстро возвращались к исходному уровню. Введение норадреналина ■ этот период повышало потребление кислорода миокардом на 130%.

Таким образом, применение катехоламинов в восстановительный период нам кажется обоснованным в тех случаях, когда при кардиоплегии происходит снижение обменных процессов в миокарде, например при холодовой остановке сердца и кардиоплегии, вызванной ацетилхолином в сочетании с цитратом калия. Это способствует нормализации обменных процессов в миокарде и значительно сокращает восстановительный период.

Литература

- Райскина М. Е. Биохимия нервной регуляции сердца. М., Медгиз, 1962.
 Губка М., Феделешова М., Зигельгеффер А. В кн.: V Междунар. биохим. конгресс. Рефер. секц. сообщений, т. 2. М., 1961, стр. 161.
 Губка М. Грудная хирургия, 1962, 4, стр. 96.
 Greenberg J. Surgery, 1960, 48, 1, 31.
 Schlosser V. Thoraxchirurgie, 1960, 8, 2, 122.

Влияние адреналина и норадреналина на развитие экспериментального атеросклероза

А. П. Зыско

Институт терапии АМН СССР (дир. — действ. член АМН СССР
проф. А. Л. Мясников)

По вопросу о влиянии симпатомиметических катехоламинов — адреналина и норадреналина — на липоидный обмен в литературе имеются лишь отдельные указания. Так, Дьюри и Мосс (Dury, Moss, 1954), а затем Дьюри и Луцио (Dury, Luzio, 1955) показали, что введение адреналина кроликам, находящимся на холестериновом вскармливании, снижает содержание эстеров холестерина и повышает содержание нейтрального жира в сыворотке крови. По некоторым данным (Raab, 1953), отложение холестерина во внутренней оболочке аорты усиливается при введении адреналина.

Константинидес и сотрудники (Constantinides et al., 1958) в эксперименте показали, что у кроликов, получавших предварительно адреналин и тироксин, который усиливает действие адреналина, кормление холестерином приводило к атеросклеротическим изменениям интимы, расположенным в местах повреждения меди или рядом. У кроликов контрольной группы, получавших только холестерин, атеросклеротических изменений не было обнаружено.

Учитывая немногочисленность имеющихся литературных данных, нами было проведено настоящее исследование для изучения влияния катехоламинов на развитие экспериментального атеросклероза и состояние сердечной мышцы.

Работа выполнена на 67 кроликах породы «шиншилла» весом 2—2,5 кг. Проведено три серии опытов с продолжительностью эксперимента в 9, 16 и 12 недель. Атеросклероз вызывался кормлением животных раствором холестерина в подсолнечном масле из расчета: ■ I серии — 0,2 г холестерина на 1 кг веса, во II и III сериях — 0,1 г на 1 кг веса кролика. Норадреналин и адреналин вводились внутримышечно, и лишь одному кролику адреналин вводился внутривенно. Норадреналин вводился в дозе 100 мкг, ■ I серии через день, во II — ежедневно; адреналин вводился по 200 мкг ежедневно. На протяжении опыта через каждые две недели определялось содержание холестерина в сыворотке крови по методу Энгельгардт-Смирновой. Степень липоидоза аорты оценивалась весовым планиметрическим методом, предложенным В. С. Смоленским. Гистологически изучалось состояние сердечной мышцы и коронарных артерий. В I и II сериях изучалось влияние норадреналина на развитие

липоидоза у кроликов при разной длительности эксперимента. В III серии изучалось влияние адреналина на развитие экспериментального атеросклероза.

В каждой серии животные подразделялись на три группы: опытную, в которой животные получали холестерин и инъекции адреналина или норадреналина; контрольную, где кроликам вводился только холестерин, и группу животных, которым вводился только норадреналин или адреналин.

В первой серии опытов, проведенной на 18 кроликах, из которых 8 получали холестерин и норадреналин, 8 — только холестерин и 2 — только норадреналин, уровень холестерина в сыворотке крови был практически одинаковым в контрольной и в опытных группах. Средний уровень холестерина в контрольной группе составлял 996 мг%, в опытной — 1041 мг%. Статистическая обработка материала показала, что разница в уровне холестерина у кроликов обеих групп не достоверна.

Во второй серии, поставленной на 14 животных, из которых семь составляли опытную группу, шесть — контрольную и один кролик получал только норадреналин, холестерин вводился в меньшей дозе, но более длительно, а норадреналин вводился ежедневно. Уровень холестерина у животных этой серии был одинаковым в контрольной и в опытной группах на протяжении первых десяти недель опыта, в последующем содержание холестерина в сыворотке крови было выше у кроликов, получавших холестерин и норадреналин.

В третьей серии, проведенной на 35 кроликах, из которых 13 получали только холестерин, 19 — холестерин и адреналин и 3 — только адреналин, уровень холестерина в сыворотке крови животных опытной группы был выше, чем у животных контрольной группы на протяжении всего эксперимента. Так, в конце опыта средний уровень холестерина у животных контрольной группы составлял 620 мг%, а у кроликов опытной группы — 850 мг% (рис. 1). Эта разница в уровне холестеринемии при статистической обработке оказалась достоверной.

Содержание холестерина у кроликов, которым вводился только адреналин или норадреналин оставалось нормальным на всем протяжении опытов во всех сериях.

Степень и распространенность поражения аорты в группе кроликов, получавших холестерин и норадреналин во всех сериях была больше, чем у животных контрольной группы (рис. 2).

В I серии атеросклеротическая формула аорты кроликов опытной группы имела следующий вид:

$$АФА = \frac{34,0}{13,0 + 15,8 + 5,2} \cdot$$

где числитель указывает на процент всего поражения аорты, а в знаменателе указан процент поражения аорты толстыми

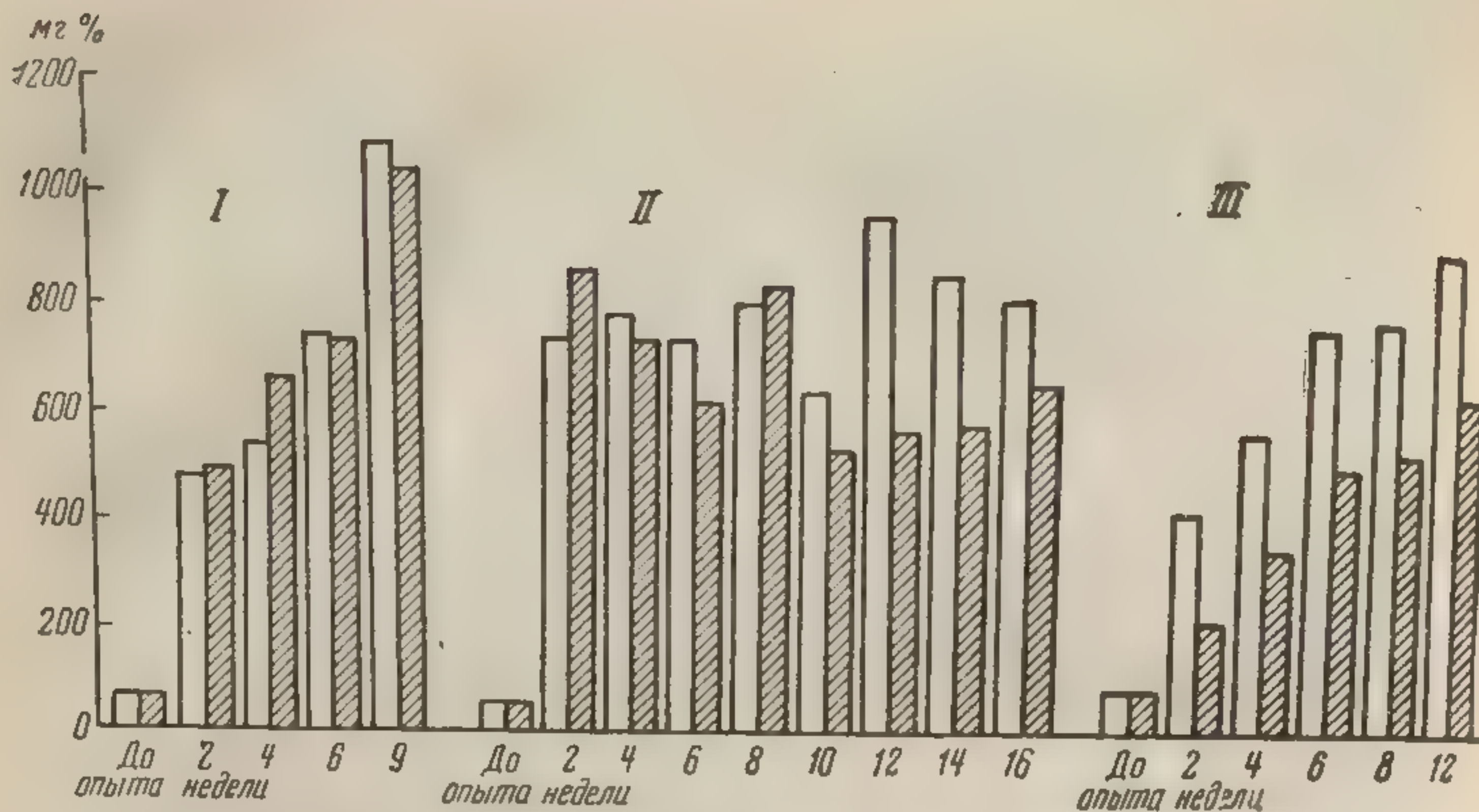


Рис. 1. Уровень холестерина в сыворотке крови (средние данные)

I — верхняя серия; II — вторая серия; III — третья серия. Белые столбики — содержание холестерина (в мг %) в сыворотке крови у кроликов, получавших холестерин и норадреналин (I, II серии) или адреналин (III серия); заштрихованные столбики — содержание холестерина (в мг %) в сыворотке крови у кроликов, получавших только холестерин

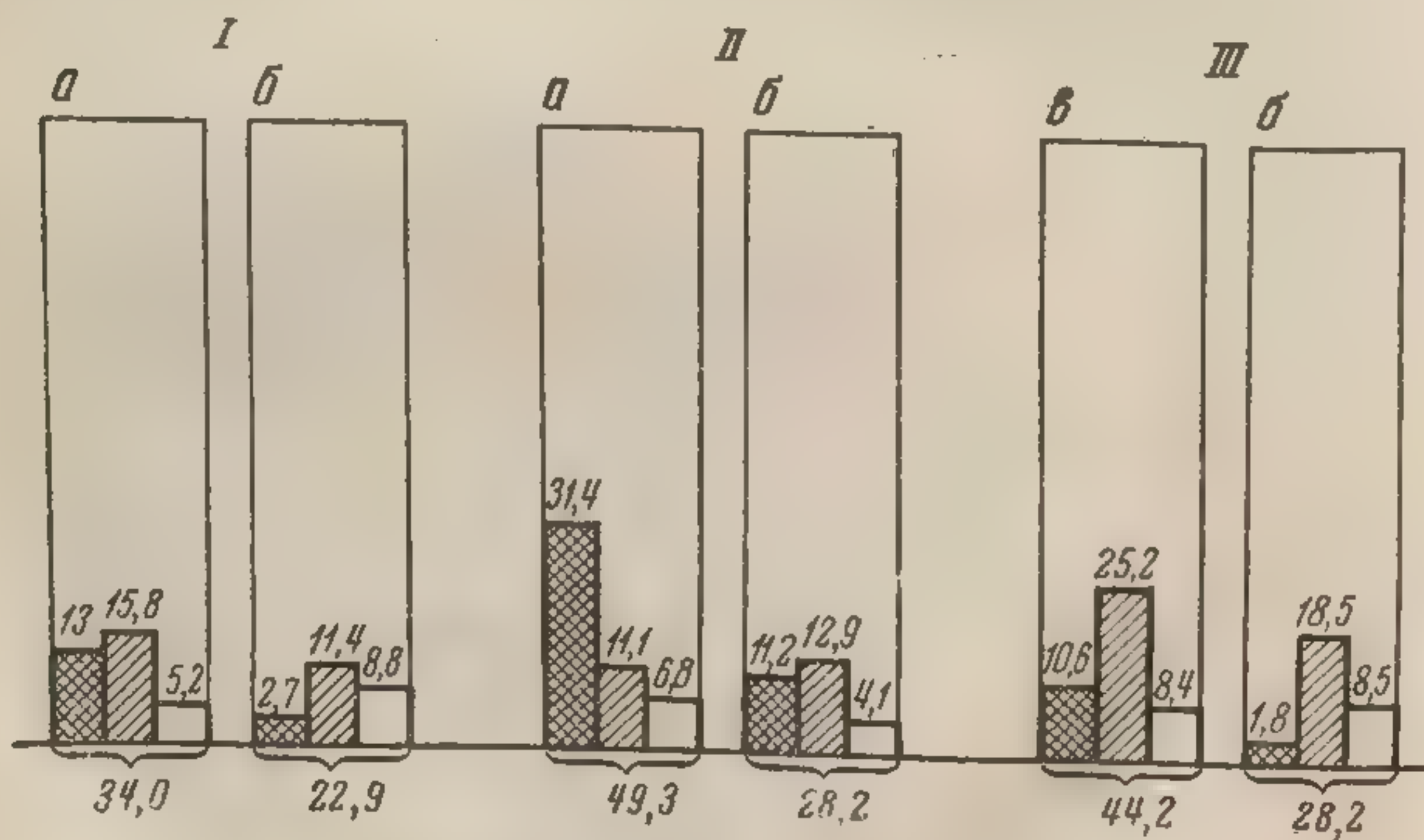


Рис. 2. Степень атеросклероза аорты

I — первая серия опытов; II — вторая серия; III — третья серия. ■ — кроликам вводили холестерин и норадреналин; б — холестерин; ■ — холестерин и адреналин. Заштрихованные в клетку столбики — толстые бляшки; заштрихованные столбики — тонкие бляшки; белые — пятна (процент данного вида поражения. Цифры внизу — общий процент поражения аорты).

бляшками (13,0), тонкими (15,8) и пятнами (5,2)¹; у кроликов контрольной группы

$$АФА = \frac{22,9}{2,7 + 11,4 + 8,8}.$$

Во II серии при сравнении АФА кроликов опытной группы

$$\left(\frac{49,3}{31,4 + 11,1 + 6,8} \right)$$

с АФА контрольной группы

$$\left(\frac{28,1}{11,2 + 12,9 + 4,1} \right)$$

отчетливо видно преобладание более тяжелой степени поражения аорты в опытной группе.

В III серии степень липоидоза аорты также была больше у кроликов, получавших холестерин и адреналин, чем у животных контрольной группы, получавших только холестерин.

Атеросклеротическая формула аорты в опытной группе:

$$АФА = \frac{44,2}{10,6 + 25,2 + 8,4};$$

в контрольной группе:

$$АФА = \frac{28,8}{1,8 + 18,5 + 8,5}.$$

У всех кроликов I и II серии наблюдался липоидоз внутримышечных ветвей коронарных артерий, но у животных, получавших холестерин и норадреналин, он был более выраженным, чем в контрольной группе. В III серии в группе кроликов, получавших холестерин и адреналин (19 животных), в трех случаях был выраженный липоидоз коронарных артерий, у остальных кроликов липоидоз был умеренным или слабым, в контрольной группе из 13 животных — у двух выраженный липоидоз коронарных артерий, у трех — отложений липоидов в коронарных сосудах не было найдено, в остальных случаях липоидоз был небольшим. Таким образом, можно считать, что липоидоз коронарных артерий был несколько меньше в контрольной группе, чем в опытной, если учесть, что у трех кроликов контрольной группы не было найдено отложений липоидов в коронарных артериях.

Резюмируя полученные данные, можно сказать, что под влиянием адреналина гиперхолестеринемия в некоторой степени увеличивалась, а степень липоидоза аорты и коронарных артерий

¹ Во всех остальных формулах обозначения те же.

при введении катехоламинов была несколько больше, чем ■ контрольной группе.

Усиление липоидоза под влиянием катехоламинов может происходить, по мнению Рааба (1959), за счет тканевой гипоксии, которая оказывает влияние на стенки сосудов, предрасполагая их к развитию склероза. Адреналин и норадреналин, вызывая некроз меди и утолщение внутренней оболочки, могут этим путем способствовать липоидозу сосудов (Constantinides et. al., 1958).

Кроме того, как показали наши опыты, уровень холестерина ■ группе кроликов, которым вводились катехоламины, был несколько выше, чем в контрольной, что также могло способствовать большему липоидозу в опытной группе.

Л и т е р а т у р а

- Рааб В. В кн.: Достижения кардиологии. М., 1959, стр. 67.
Constantinides P., Gutman-Auersperg N., Hospes D. Arch. Pathol., 1958, 66, 249.
Dury A., Luzio N. R. Di. Amer. J. Physiol., 1955, 182, 45.
Dury A., Moss L. D. J. Gerontol., 1954, 9, 287.
Raab W. Normal und Neurogenic Cardiovascular Disorders. Baltimora, 1953.

Состояния симпато-адреналовой системы при экспериментальной гиперхолестеринемии

Доц. Д. И. Малкина

Кафедра физиологии Казанского медицинского института
(зав. — проф. И. Н. Волкова)

В современных теориях нарушения кровообращения при атеросклерозе и гипертонической болезни придается большое значение адреналину и адреналиноподобным веществам (Danisch, 1928; Raab, 1953). Вместе с тем хорошо известна роль холестерина в развитии атеросклероза (Аничков, 1917). Работами Штейнер и Кендаль (Steiner, Kendall, 1946) показано, что у собак гиперхолестеринемия можно вызвать введением им холестерина одновременно с метилтиоурацилом. В соответствии с этими представлениями нами были прослежены в условиях эксперимента взаимоотношения между гиперхолестеринемией и содержанием катехоламинов.

Гиперхолестеринемия создавалась у собак скормливанием холестерина и метилтиоурацила на протяжении 2,5—3 месяцев.

Доза метилтиоурацила доводилась с 0,007 до 0,2 г на 1 кг веса. Доза холестерина— 0,5 г на 1 кг веса собаки. 20%-ный раствор холестерина готовился на подсолнечном, либо (в большей части опытов) на вазелиновом масле. Под наблюдением были четыре собаки. Анализировалась сыворотка или плазма крови, взятой из *v. saphena*. В ней определялось содержание адреналина и адреналиноподобных веществ (суммарное) методом люминесцентного анализа в модификации С. В. Сенкевич и К. В. Лебедева (1959). Холестерин определялся по методике Энгельгардта—Смирновой (1926). Параллельно определялись активность холинэстеразы титрометрическим методом Т. В. Правдиной-Неминской (1949) и концентрация ацетилхолина методом биологического тестирования Корстена (Corsten, 1941) в модификации Х. С. Хамитова (1959).

Опыты показали, что содержание холестерина в плазме крови до начала скармливания определялось на уровне 72—130 мг%. Через 2,5 месяца содержание холестерина увеличивалось в два—четыре раза. Так, у собаки Фишка до кормления холестерином количество его в крови равнялось 93,121 мг%. После трехмесячного кормления оно возросло до 468 мг%. У собаки Динка уровень холестерина изменился с 72—100 до 350 мг%. У собаки Бобик исходный уровень холестерина 126—130 мг%. При введении холестерина он увеличился до 260—326 мг%.

Содержание адреналина и адреналиноподобных веществ (суммарное) в цитратной плазме в начале опыта составляло у собак от 0,94 до 1,6 мкг/мл. К концу срока наблюдения количество катехоламинов составляло 3,38 (Фишка), 2,66—3,48 (Динка), 3,0—5,7 мкг/мл (Бобик).

Таким образом, опыты позволяют заключить, что с увеличением содержания холестерина в крови наблюдается нарастание содержания в ней катехоламинов.

Содержание ацетилхолина в сыворотке крови у нормальных собак в большинстве опытов было равно $2 \cdot 10^{-6}$ — $2 \cdot 10^{-5}$. В условиях гиперхолестеринемии у тех же собак определялась концентрация ацетилхолина, равная $2 \cdot 10^{-9}$ — $2 \cdot 10^{-10}$. Таким образом, можно было убедиться в значительном понижении содержания ацетилхолина в плазме крови.

Активность холинэстеразы в сыворотке крови в норме была равна 16,38—17,8—18,2%. При высоком уровне холестерина активность холинэстеразы нарастала и составляла 23,66—22,75%, а в отдельных случаях достигала 37,3% (Бобик). Таким образом, в этих опытах на собаках в условиях гиперхолестеринемии определялось повышение активности холинэстеразы. Эти сдвиги гуморальных показателей крови в условиях гиперхолестеринемии представлены на рис. 1.

В период высокого содержания холестерина в крови собаки подвергались острому опыту, во время которого проводилась ре-

гистрация сокращений сердца при действии на них раздражения вагосимпатических путей. У собаки Динка классическая остановка сердца при раздражении периферического отрезка блуждающего нерва была получена лишь однократно. Повторные раздражения этого же ствола даже при усилении раздражения ($PK = 0$) не вызывали такого эффекта. Таким образом,

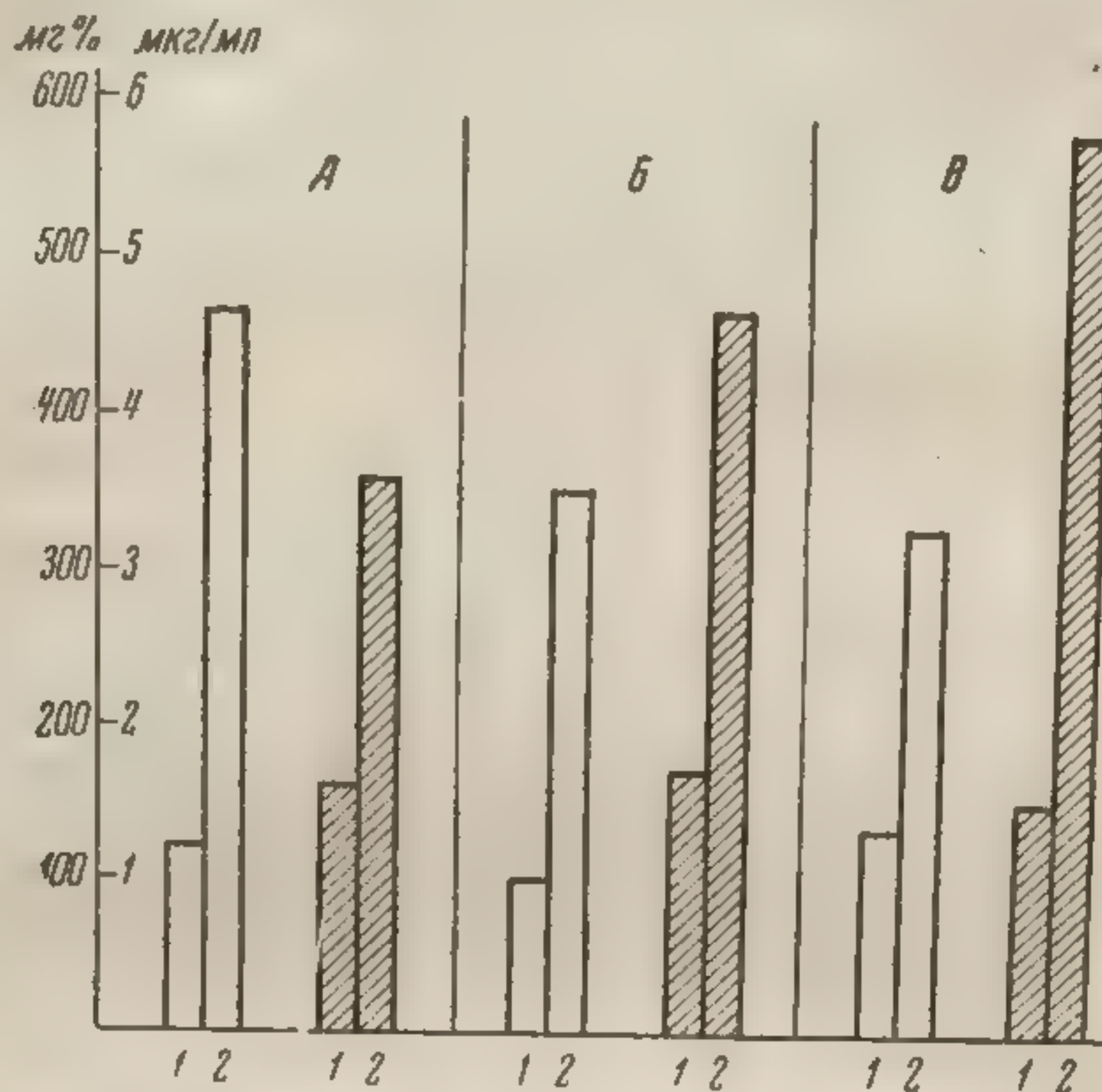


Рис. 1. Содержание холестерина, адреналина и адреналиноподобных веществ у собак в норме и при гиперхолестеринемии

А — собака Фишка; Б — собака Динка; В — собака Бобик. Белые столбики — содержание холестерина (в мг %); заштрихованные — содержание адреналина и адреналиноподобных веществ (в мкг/мл). 1 — исходный уровень; 2 — при гиперхолестеринемии

вагальная остановка сердца у данной собаки обнаружила быструю истощаемость. В аналогичном опыте на собаке Бобик стереотипного эффекта в форме полной остановки сердца (которое, как известно, легко и неоднократно может демонстрироваться на нормальных собаках) получить совсем не удалось, даже при изменении силы раздражения по всей шкале циммермановской индукционной катушки. Максимальный эффект хроно- и инотропного действия блуждающего нерва представлен на кардиограмме (рис. 2). Наоборот, симпатикотропный эффект ярко выражен. Эти результаты не проверены на большом количестве собак, однако они совпадают с эффектами, наблюдаемыми в клинике при заболеваниях, сопровождающихся гиперхолестеринемией. Они близки также к результатам, полученным при исследовании

вагосимпатический
при эксперименте
кина, 1956
Проведение
лестеринемии
линеаргическ
активности

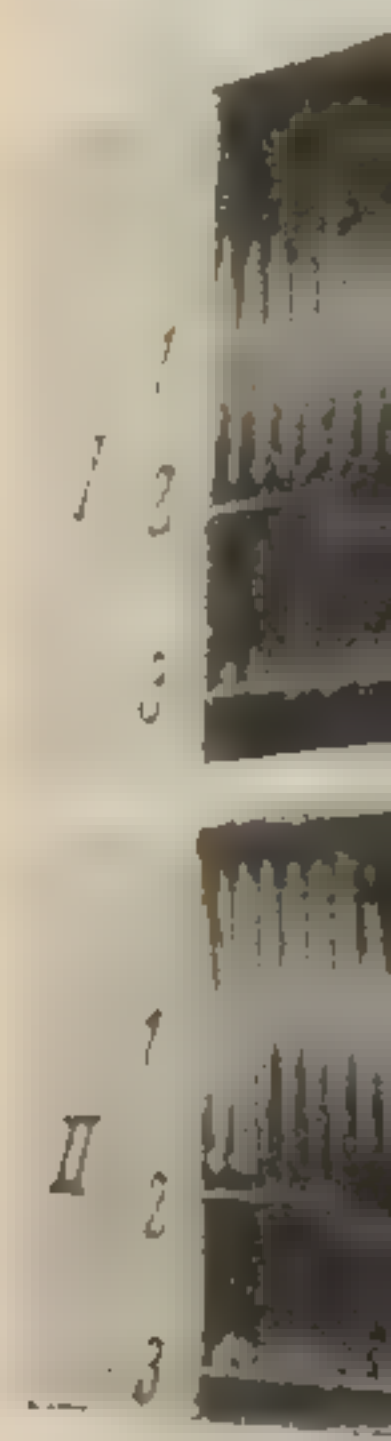


Рис. 2. Эффект вагосимпатического раздражения на сердце
1 — сокращение

сочетается с
сердечные сок
ние в кровь ка
тикотропной а
Указанные
ления функци
следовало бы
с понижением
очевидно, прин
зали М. Н. Че
введение собак
повышение в к
резкому прессор
ее второй собаке
Наше исслед
урацила с холе
симпато-адренал
шие угнетению ф
Очевидно, в этом

вагосимпатической иннервации сердца, проводившейся нами при экспериментальной гиперхолестеринемии у лягушек (Малкина, 1956).

Проведенные опыты позволяют заключить, что при гиперхолестеринемии в крови происходит снижение концентрации холинэргического медиатора — ацетилхолина, при увеличении активности разрушающего его фермента — холинэстеразы, что



Рис. 2. Эффект раздражения симпатического (I) и парасимпатического (II) нерва на сердце собаки при гиперхолестеринемии

1 — сокращение сердца; 2 — отметка раздражения; 3 — отметка времени (2 сек.)

сочетается с понижением парасимпатикотропных влияний на сердечные сокращения. Наряду с этим увеличивается поступление в кровь катехоламинов, что сопровождается высокой симпатикотропной активностью.

Указанные изменения происходят даже в условиях подавления функции щитовидной железы метилтиоурацилом, когда следовало бы ожидать угнетения симпато-адреналовой системы с понижением уровня катехоламинов. Механизм этих реакций, очевидно, принципиально сходен с тем явлением, которое показали М. Н. Чебоксаров и З. И. Малкин в 1925 г.: в ответ на введение собакам инсулина они наблюдали демонстративное повышение в крови содержания адреналина, выявляемого по резкому прессорному действию крови этой собаки при введении ее второй собаке.

Наши исследования показывают, что при введении метилтиоурацила с холестерином происходит энергичное раздражение симпато-адреналовой системы, которое стирает эффекты, присущие угнетению функций щитовидной железы метилтиоурацилом. Очевидно, в этом заключается причина совпадения результатов, к

которым приводят два противоположных воздействия — введение холестерина с адреналином и введение холестерина с метилтиоурацилом, одинаково успешно стимулирующих развитие атеросклероза.

Литература

- Аничков Н. Н. Русский врач, 1917, 4, 89.
Аничков Н. Н. Русский врач, 1917, 6, 136.
Атеросклероз. Сб. под ред. Н. Н. Аничкова и А. Л. Мясникова, М., 1953.
Малкина Д. И. Уч. зап. Казанск. гос. вет. ин-та, 1956, 64, 1.
Правдич-Неминская Т. В. Докл. АН СССР, 1949, 65, 3.
Рааб В. В кн.: Достижения кардиологии. М., Медгиз, 1959, стр. 67.
Сенкевич С. В., Лебедев К. В. В кн.: О физиологической роли медиаторов. Казань, 1959, стр. 82.
Хамитов Х. С. В кн.: О физиологической роли медиаторов. Казань, 1959, стр. 88.
Чебоксаров М. Н. и Малкин З. И. Казанск. медиц. ж., 1925, 7, 787.
Энгельгардт В. А. и Смирнова А. Т. Ж. exper. биол. и медиц., 1926, № 7, 108.
Corsten M. Pfl. Arch., 1941, 244, 2, 281.
Danisch F. Beitr. pathol. nat., 1928, 79, 333.
Raab M. Hormonal a. Neurogenic cardiovascular disorders. Baltimora, 1953.
Steiner A., Kendall F. Arch. pathol., 1946, 42, 4, 433.

Динамика содержания адреналина и адреноподобных веществ в крови при заболеваниях сердца

Доц. С. И. Щербатенко

Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. З. И. Малкин)
Казанского медицинского института

Многочисленные исследования по вопросу о значении симпато-адреналовой системы для физиологии и патологии кровообращения, по мнению П. Д. Горизонтова (1959), показали, что при повышении активности адренэргической системы в комбинации с неадекватным коронарным кровоснабжением и неадекватной регуляцией со стороны холинэргической системы возникают неблагоприятные условия для миокарда.

Вместе с тем данные о возможном неблагоприятном влиянии катехоламинов на миокард не умаляют значения симпато-адреналовой системы, и в частности катехоламинов, в процессах адапта-

ции, как это следует из работ Л. А. Орбели (1935), Кеннона (Cannon, 1929, 1932), Селье (Selye, 1952), П. Д. Горизонтова (1959), М. Н. Чебоксарова и З. И. Малкина (1925) и др.

Следует возможно полнее изучать при сердечно-сосудистой патологии реакцию организма в отношении образования катехоламинов в условиях вредного воздействия на сердце инфекционных, инфекционно-аллергических, токсических факторов и обменных нарушений.

Нами были проведены исследования содержания адреналина и адреналиноподобных веществ в крови у больных с ревматическими кардиопатиями, атеросклеротическими поражениями сердца и гипертонической болезнью и легочным сердцем.

Для количественного определения адреналина и адреналиноподобных веществ был использован метод флюоресцентного анализа Лемана и Михаэлиса в модификации С. В. Сенкевич и К. В. Лебедева (1959), применяемой на кафедре физиологии Казанского медицинского института.

Исследования адреналина были произведены в плазме крови у 248 больных, в том числе у 126 с болезнью Сокольского-Буйо, у 35 — с атеросклеротическим кардиосклерозом с явлениями стенокардии, у 25 — с инфарктом миокарда, у 30 — с гипертонической болезнью и у 32 — с легочно-сердечной недостаточностью.

У 41 больного ревматическая атака начиналась остро. Температура достигала 38—39°, был отчетливо выражен полиартрический синдром. У больных этой группы уровень адреналина и адреналиноподобных веществ был понижен у 21 (0,5—1,4 мкг в 1 мл плазмы), повышен у 5 (2,5—3,0 мкг/мл) и находился в норме у 15 (1,5—2,2 мкг/мл).

Больных с пороком сердца, без признаков активного эндокардита, было 23. У всех было поражение митральных клапанов с преобладанием стеноза левого венозного отверстия. Содержание катехоламинов в крови у 16 больных этой группы было понижено, у четырех — в пределах нормы и у трех повышено.

Другую группу составил 41 больной с пороком сердца и признаками активного эндокардита. Течение эндокардита было доброкачественным с небольшими повышениями температуры. У всех была повышена РОЭ. У больных этой группы отмечено значительное снижение содержания адреналина в крови. Количество адреналина находилось в пределах нормы лишь у двух больных, повышено — у двух, а у всех остальных — понижено.

Таким образом, при активном ревматическом процессе отмечается более выраженное нарушение функции симпато-адреналовой системы, проявляющееся в понижении количества адреналина в крови.

Из 28 больных с упорно рецидивирующим эндокардитом и пороком сердца, у которых наблюдалось наиболее тяжелое течение эндокардита (из этой группы девять больных умерли), только у

трех содержание адреналина колебалось в пределах нормы, ■ у остальных оно было понижено.

Как показывают наши данные, сердечная форма ревматизма с явлениями прогрессирующей декомпенсации протекает, как правило, при весьма низком уровне адреналина.

Для получения сравнительных данных мы провели исследование уровня адреналина у больных с неревматическими поражениями сердца.

У больных гипертонической болезнью и атеросклерозом уровень адреналина был повышен у 16 и у 6 умеренно понижен.

Из 35 больных атеросклеротическим кардиосклерозом с явлениями стенокардии, обследованных до лечения, у 19 содержание адреналина оказалось умеренно повышенным, у 9 — колебалось в пределах нормы и у 7 было понижено.

У больных с инфарктом миокарда только у четырех содержание адреналина было нормальным, а у 20 оно оказалось значительно повышенным.

У 24 из 32 больных с пневмосклерозом содержание адреналина в крови оказалось резко пониженным, ■ по мере нарастания недостаточности кровообращения оно еще больше понижалось.

Таким образом, наши данные позволяют сделать заключение, что при ревматических кардиопатиях и легочном сердце определяется низкий уровень адреналина в крови. При атеросклерозе и гипертонической болезни без значительных нарушений кровообращения имеется тенденция к повышению содержания катехоламинов в крови. При инфаркте миокарда повышение адреналина в крови весьма демонстративно.

Как показывают наши данные, у сердечно-сосудистых больных можно констатировать закономерные сдвиги в содержании катехоламинов в крови. Эти изменения не являются стереотипными для всех кардиопатий. Изучение содержания катехоламинов в крови позволяет выявить отличительные черты, характеризующие отдельные формы сердечно-сосудистой патологии. Эти данные заставляют нас полностью согласиться с авторами, указывающими на целесообразность внедрения ■ клинику исследования динамики содержания катехоламинов в крови у сердечных больных, что может иметь значение для углубленного понимания патологического процесса.

Литература

- Горизонтов П. Д. В кн.: Достижения кардиологии. М., 1959, стр. 10.
Орбели Л. А. Лекции о физиологии нервной системы. Изд. АН СССР. М.—Л., 1935.
Сенкевич С. В., Лебедев К. В. В кн.: О физиологической роли медиаторов. Казань, 1959, стр. 82.
Чебоксаров М. Н. О секреторных нервах надпочечников. Дисс. Казань, 1910.

Чебоксаров
Саппон
Саппон
Selye H.

Факультет
проф. В. Н.

Инфаркт
ных и горм
общей реак
есть указа
стемы в ос
Raab, Gige
Нами и
ществ (АП
цели приме
кации Э. Ш
стоит в том
большие ко
го повторн
Было об
больных с
лись от 3,9
Среди о
возраст бол
щин страда
миокарда б
носили мел
да был осл
больных сн
от 2 до 24
наки колла
го давления
ния сердеч
пы в легки
отек легки

Чебоксаров М. Н. и Малкин З. И. Каз. мед. ж., 1925, № 7, 35.
Cannon W. B., Physiol. Rev., 1929, 9, 399.
Cannon W. B. The Wisdom of the Body. London, 1932.
Selye H. The story of the adaptation syndrome. Montreal, 1952.

Содержание адреналиноподобных веществ в крови у больных с инфарктом миокарда

Аспирант *И. Э. Софиева*

Факультетская терапевтическая клиника (дир. — действ. член АМН СССР
проф. В. Н. Виноградов) 1-го Московского ордена Ленина медицинского института
имени И. М. Сеченова

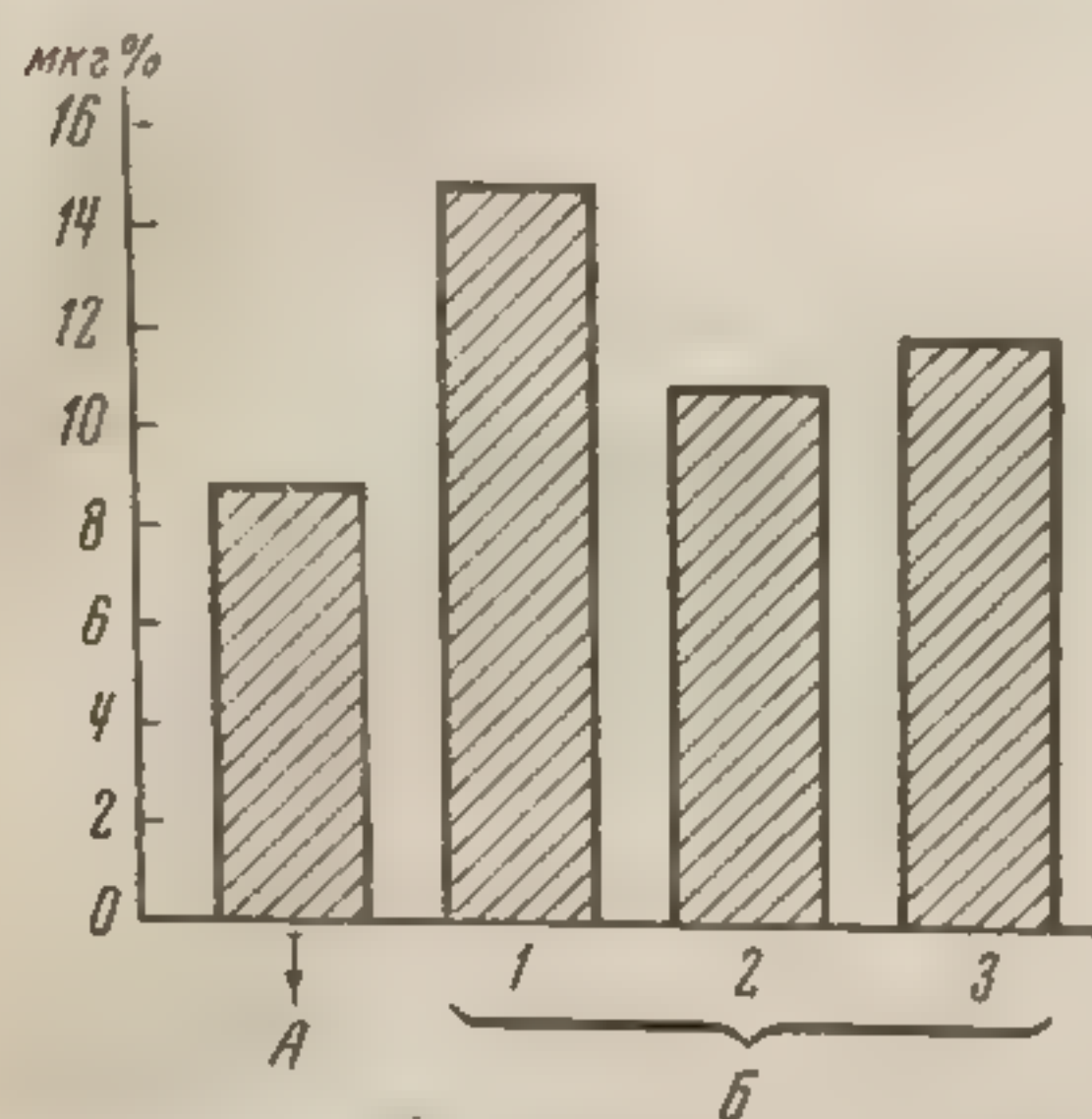
Инфаркт миокарда вызывает в организме ряд ферментативных и гормональных сдвигов, являющихся одним из проявлений общей реакции организма в ответ на повреждение. В литературе есть указания на повышение функции симпато-адреналовой системы в остром периоде инфаркта миокарда (Forssman, 1954; Raab, Giguee, 1955; Gazes et. al., 1959; Richardson et. al., 1960).

Нами исследовалось содержание адреналиноподобных веществ (АПВ) в крови больных инфарктом миокарда. Для этой цели применялся колориметрический метод Шоу в микромодификации Э. Ш. Матлиной (1961). Преимущество модификации состоит в том, что она позволяет использовать для анализа небольшие количества крови (0,1 мл), что дает возможность частого повторного исследования больных.

Было обследовано 76 человек, из них 20 здоровых лиц и 56 больных с инфарктом миокарда. У здоровых людей АПВ колебались от 3,9 до 14,6 мкг%, в среднем составляя $8,7 \pm 1,46$ мкг%.

Среди обследованных больных было 36 мужчин и 20 женщин, возраст больных — от 35 до 76 лет. 10 больных мужчин и 11 женщин страдали гипертонической болезнью. У 23 больных инфаркт миокарда был повторным, у пяти больных изменения в миокарде носили мелкоочаговый характер. У 41 больного инфаркт миокарда был осложнен коллапсом разной степени тяжести. У этих больных снижалось артериальное давление, что продолжалось от 2 до 24 и более часов, были выражены периферические признаки коллапса (бледность, холодный пот, уменьшение пульсового давления), у части этих больных (27 чел.) наблюдались явления сердечной недостаточности (цианоз, одышка, влажные хрипы в легких, иногда увеличение печени; у шести больных был отек легких).

42 больных были обследованы в течение первых суток после начала заболевания (см. рисунок), 14 поступили в клинику на 2—3-й день болезни. 13 больных, из числа обследованных в первый день болезни, в момент взятия крови жаловались на боли в области сердца или за грудиной. В этой группе содержание АПВ составлялось в среднем $14,6 \pm 2,39$ мкг%, т. е. было выше,



Среднее содержание адреналиноподобных веществ в крови в норме и у больных с инфарктом миокарда (первый день болезни)

А — здоровые люди; Б — в инфарктом миокарда; 1 — болевой период, 2 — безболевой период, 3 — коллапс

чем в контрольной (статистически значимо $P < 0,05$). Более высоким цифрам АПВ обычно соответствовало учащение числа сердечных сокращений до 90—120 в 1 мин., иногда нарушался ритм (экстрасистолия, пароксизмы мерцательной аритмии, у отдельных больных нарушалась атриовентрикулярная проводимость). Артериальное давление у всех больных этой группы было нормальным или повышенным. У 15 больных с нормальным или высоким артериальным давлением болевые ощущения были ликвидированы еще до взятия крови на исследование. В этой группе среднее содержание АПВ составляло $10,7 \pm 2,1$ мкг%. Превышение содержания АПВ у больных этой группы относи-

тельно контрольной оказалось статистически незначимым. 14 человек в момент исследования находились в состоянии коллапса. В этой группе АПВ колебались в широких пределах, в среднем составляя $11,6 \pm 7,6$ мкг%; у 10 из этих больных были боли в области сердца, что могло отразиться на результатах исследования. Таким образом, у наших больных, обследованных в 1-й день после развития инфаркта миокарда, содержание АПВ обычно было более высоким, чем у здоровых людей, что соответствует литературным данным. Гейзес и сотрудники (1959), Ричардсон и сотрудники (1960) считают, что основным источником повышения норадреналина плазмы после инфаркта миокарда являются постганглионарные окончания симпатических волокон в сердечной мышце, стимуляция которых происходит рефлекторно под влиянием молочной кислоты, образующейся при гипоксии миокарда. Можно думать, однако, что одним из факторов, вызывающих увеличение содержания катехоламинов крови при инфаркте миокарда, является боль, так как у наших больных при наличии ангинозного состояния АПВ были выше, чем у больных, обследованных вне болевого приступа.

Нами была с...
аминов (мезато...
У шести больны...
дования, АПВ в...
получавших нора...
нища в величине...
верна). Для срав...
щений. Кроме тог...
но на фоне введе...
АПВ повысилась...
течение 10—30 д...
шинства из них...
на 2—6-й день б...
У восьми больны...
у 12 — на 3-й де...
ных — на 5—6-й...
лось обнаружить...
и клинической ка...
нием частоты пул...
ставляет предпол...
с арсеномолибде...
активного адрена...
нородные веще...
так и инактивир...
адреналина. У 17...
крови, изучалось...
Определение адре...
ду Эйлера и Ли...
Флюоресценция...
ства больных, на...
да, наибольшее в...
в первые три — п...
ходили высокие...
лезни. Таким обр...
мочой наблюдала...
содержание адре...
ветствия между н...
Отсутствие до...
ния катехоламино...
Хотя этот метод...
следования АПВ...
позволяет выявит...
содержания АПВ...
дает основание го...
ловой системы пр...
из факторов, выз...
является болевой

Нами была сделана попытка выяснить влияние прессорных аминов (мезатона и норадреналина) на величину АПВ крови. У шести больных, не получавших прессорных аминов до исследования, АПВ в среднем составляли $8,1 \pm 0,76$ мкг%; у больных, получавших норадреналин или метазон, — $10,6 \pm 0,74$ мкг% (разница в величине АПВ у той и другой группы статистически достоверна). Для сравнения брались только больные без болевых ощущений. Кроме того, у десяти больных АПВ определялись повторно на фоне введения норадреналина или мезатона; у семи из них АПВ повысилась. 37 больных были обследованы в динамике в течение 10—30 дней болезни. При этом оказалось, что у большинства из них (у 34) содержание адреналиноподобных веществ на 2—6-й день болезни становится выше исходного уровня. У восьми больных уровень АПВ повысился на 2-й день болезни, у 12 — на 3-й день, у пяти больных — на 4-й и у девяти больных — на 5—6-й день болезни. В большинстве случаев не удавалось обнаружить какой-либо зависимости между величиной АПВ и клинической картиной болезни, т. е. наличием боли, изменением частоты пульса, реакцией артериального давления. Это заставляет предположить, что в данном случае цветная реакция с арсеномолибденовой кислотой обнаруживала повышение не активного адреналина или норадреналина, а другие адреналиноподобные вещества, куда могут входить как предшественники, так и инактивированные продукты обмена адреналина и норадреналина. У 17 больных, кроме адреналиноподобных веществ крови, изучалось выделение свободных катехоламинов с мочой. Определение адреналина и норадреналина проводилось по методу Эйлера и Лишако в модификации Э. Ш. Матлиной (1961). Флюоресценция измерялась на флюорометре ФМ-1. У большинства больных, находившихся в остром периоде инфаркта миокарда, наибольшее выделение катехоламинов с мочой наблюдалось в первые три — пять дней болезни, у отдельных больных мы находили высокие цифры норадреналина в моче до 9-го дня болезни. Таким образом, повышенная экскреция катехоламинов с мочой наблюдалась примерно в те же сроки, что и повышенное содержание адреналиноподобных веществ в крови, однако соответствия между ними по дням болезни не отмечено.

Отсутствие доступных флюорометрических методов определения катехоламинов в крови заставляет использовать метод Шоу. Хотя этот метод не является достаточно специфичным, все же исследование АПВ в динамике у больных с инфарктом миокарда позволяет выявить некоторые закономерности. Сопоставление содержания АПВ в крови и выделения катехоламинов с мочой дает основание говорить о повышении функции симпатoadреноловой системы при этом заболевании. Можно думать, что одним из факторов, вызывающих увеличение АПВ крови при инфаркте, является болевой симптом. Введение больным прессорных

аминов с лечебной целью может увеличивать содержание АПВ в крови. Повышение АПВ на 2—6-й день болезни в настоящее время не может получить исчерпывающего объяснения. Возможно, оно обусловлено какими-то продуктами обмена адреналина или норадреналина, потому что нами не было обнаружено параллелизма между высоким содержанием АПВ в крови на 2—6-й день болезни и выделением свободных катехоламинов с мочой.

Литература

- Матлина Э. Ш. Лабор. дело, 1962, № 5, 26.
 Матлина Э. Ш. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1961, 7, 3, стр. 55.
 Forssman O. Myocardial Infarction and Adrenal Function. Lund. 1954.
 Gazes P. C., Richardson J. A., Woods E. F., Bugwell E. E. Circulation, 1959, 19, 657.
 Raab W. and Gigue W. R. Circulation, 1955, 11, 593.
 Richardson J. A., Woods E. F., Bagwell E. E. Amer. J. Cardiol., 1960, N 5, 613.

О содержании катехоламинов в моче больных в остром периоде инфаркта миокарда

Аспирант **Т. В. Сотскова**

1-я кафедра терапии (зав. — проф. А. З. Чернов) Центрального института усовершенствования врачей (ректор — М. Д. Ковригина)

В последние годы в литературе подчеркивается определенная роль катехоламинов в патогенезе таких заболеваний, как стенокардия и инфаркт миокарда (Raab, 1962; Мясников, 1962). Имеются многочисленные клинические наблюдения, указывающие на повышение функций симпато-адреналовой системы при данных заболеваниях.

Показателем, позволяющим в известной мере оценивать функциональное состояние симпато-адреналовой системы, является величина экскреции адреналина и норадреналина с мочой, определение которой доступно в клинических условиях. Рааб и Джайджи (Raab, Gigue, 1955), Нузум и Бишоф (Nuzum, Bischoff, 1953) указывают на повышение экскреции адреналина и норадреналина с мочой у больных инфарктом миокарда и стенокардией после физической нагрузки. Форсмен (Forssman, 1954), основываясь на увеличении выделения с мочой главным образом норадреналина, делает вывод о повышении функции

симпато-адреналовой системы.
 Мы исследовали мочу у больных с острым инфарктом миокарда в первые 24 часа заболевания. В моче больных обнаружено повышенное содержание адреналина и норадреналина. У здоровых людей содержание адреналина в моче составляет 0,1—0,2 мкг/сутки, а норадреналина — 0,5—1,0 мкг/сутки. У больных с острым инфарктом миокарда содержание адреналина в моче повышалось до 1,0—2,0 мкг/сутки, а норадреналина — до 2,0—4,0 мкг/сутки. Эти данные совпадают с данными других авторов (Рааб, 1962; Мясников, 1962).

Представлены результаты исследования экскреции адреналина и норадреналина с мочой у больных с острым инфарктом миокарда. В моче больных обнаружено повышенное содержание адреналина и норадреналина. У здоровых людей содержание адреналина в моче составляет 0,1—0,2 мкг/сутки, а норадреналина — 0,5—1,0 мкг/сутки. У больных с острым инфарктом миокарда содержание адреналина в моче повышалось до 1,0—2,0 мкг/сутки, а норадреналина — до 2,0—4,0 мкг/сутки. Эти данные совпадают с данными других авторов (Рааб, 1962; Мясников, 1962).

Выделение адреналина и норадреналина с мочой

День болезни	Норадреналин, мкг/сутки
1	10
2	13
3	11
4	7

симпато-адреналовой системы ■ остром периоде инфаркта миокарда.

Мы исследовали экскрецию адреналина и норадреналина с мочой у больных инфарктом миокарда с первых, чаще вторых суток заболевания и затем ежедневно ■ течение 7—12 дней (до нормализации показателей). Для определения в суточной моче свободных адреналина и норадреналина использовалась предложенная А. М. Бару (1962) модификация флюоресцентно-аналитического метода (В. А. Осинской) определения катехоламинов ■ тканях. Интенсивность флюоресценции измерялась отечественным фотофлюорометром ЭФ-3, усовершенствованным инженером Б. П. Расторгуевым. Выведенные при повторных исследованиях мочи десяти здоровых средние величины экскреции адреналина ($8,226 \pm 0,54$ мкг/сутки) и норадреналина ($29,34 \pm 2,72$ мкг/сутки) близки к приводимым в литературе (Euler, Lishajko, 1959; Матлина, 1961; Меньшиков, 1961; Бару, 1962). Наблюдаемые у здоровых колебания выделения адреналина (от 3,0 до 12,0 мкг/сутки) и норадреналина (от 10,0 до 50,0 мкг/сутки) также совпадают с данными других авторов (Kärki, 1956; Меньшиков, 1961).

Представлены предварительные результаты исследования экскреции адреналина и норадреналина с мочой у 20 больных инфарктом миокарда. У всех больных, по данным клинического и электрокардиографического исследования, был выявлен трансмуральный инфаркт миокарда, диагноз подтвержден соответствующими изменениями биохимических показателей крови. В исследованную группу вошло 15 мужчин и 5 женщин в возрасте от 38 до 71 года, средний возраст 57 лет. У семи больных диагностирована гипертоническая болезнь, в девяти случаях инфаркт миокарда был повторным. В табл. 1 приведены средние показатели выделения адреналина ■ норадреналина по дням заболевания, выведенные ■ результате исследования 18 больных. Отмечено увеличение экскреции норадреналина в первые пять суток

Таблица 1

Выделение адреналина ■ норадреналина с мочой у больных инфарктом миокарда по дням заболевания (средние данные в мкг/сутки)

День болезни	Норадреналин	Адреналин	День болезни	Норадреналин	Адреналин
1	106,43	16,91	5	55,61	6,83
2	138,91	18,88	6	40,40	6,84
3	113,84	11,87	7	29,89	7,30
4	72,81	8,38			

заболевания в 3—3,5 раза по сравнению со средними нормами. Показатели возвращаются к норме на 6-е, реже 7-е сутки. Экскреция адреналина в течение первых трех суток увеличена в 1,5—2 раза по сравнению со средними нормами, в последующие дни болезни выделение адреналина не превышает нормальных количеств. Данные статистически достоверны.

Отчетливой зависимости между изменениями артериального давления, выраженностью болевого синдрома и экскрецией катехоламинов выяснить не удалось. Двое больных выделены нами из общей группы исследованных. В обоих случаях имелся обширный повторный инфаркт миокарда. В первом случае в первые, во втором на пятые сутки заболевания развился тяжелейший коллапс с отсутствием пульса и артериального давления в течение нескольких часов. В период коллапса у обоих больных отмечено увеличение экскреции адреналина, в 2,5—3 раза превышающее средние нормы. Норадреналин в это же время выделялся в количествах, лежащих у нижней границы нормы. На следующие сутки отмечено резкое увеличение выделения адреналина (107,0 и 171,0 мкг/сутки), выделение норадреналина оставалось сниженным. В период коллапса оба больных получили соответственно 5,0 и 10,0 мл 0,2%-ного раствора норадреналина внутривенно капельно. На третьи сутки после выхода из коллапса отмечено снижение выделения адреналина с последующей быстрой нормализацией и нарастание экскреции норадреналина, что совпало с некоторым клиническим улучшением состояния больных. Второй больной умер через четыре дня после выхода из коллапса. При аутопсии выявлен обширный повторный трансмуральный инфаркт миокарда с разрывом миокарда передней стенки левого желудочка. В двух случаях, при присоединении таких осложнений, как тромбоэмболия подвздошной артерии и плевроперикардит при синдроме Дреслера, отмечено увеличение экскреции как адреналина, так и норадреналина, которая к моменту присоединения осложнения была на нормальном уровне.

Приведенные данные являются предварительными, касаются небольшого количества исследований и не позволяют поэтому сделать окончательные выводы. Во всех случаях в остром периоде инфаркта миокарда увеличивается выделение с мочой адреналина и норадреналина, которое может указывать на повышение функции симпатно-адреналовой системы в этот период заболевания. Коллапс сопровождается, по приведенным данным, выделением очень больших количеств адреналина, что может служить показателем мобилизации надпочечников в условиях чрезвычайной стрессовой ситуации. Это подтверждается одновременным увеличением экскреции 17-оксикортикостероидов с мочой. Низкая экскреция норадреналина в период коллапса не находит полного объяснения. Можно предположить, что в этих условиях имеется более полная, чем в норме, утилизация норадреналина

как компенсаторный
риального давления
зано терапевтичес
продолжаются.

Бару А. М. Биохимия
Матлина Э. Ш. Пр
Меньшиков В. В.
Мясников А. Л. К
Euler U. S., Lisha
Forssman O. Acta
Hökfelt B. Acta phy
Kärki N. Acta physio
Nuzum F., Bischo
Raab W., Gigue W
Raab W. Amer. J. Ca

Нару

при ра

Проф.

Кафедра госпитальной
и кафедра биохимии
Харьковского мед

Первичными пр
нейшем к липидн
1961; Гессе и Иль
является повыше
талипопротеидов
Согласно совре
рина в организме
холестерина, котор
превышает количе
Лесис, 1959). Поэт
следние годы проя
го синтеза холесте
системам, в той ил
стерина или в пр
Нарушение обм
лированным и тесн
участвующими в

как компенсаторный механизм для поддержания уровня артериального давления (Hökfelt, 1952). Именно в этот период показано терапевтическое применение норадреналина. Исследования продолжаются.

Литература

- Бару А. М. Биохимия, 1962, 27, 2, 260.
Матлина Э. Ш. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1961, 7, 3, 35.
Меньшиков В. В. Лабор. дело, 1961, № 7, 18.
Мясников А. Л. Кардиология, 1962, 2, 33.
Euler U. S., Lishajko F. Acta physiol. scand., 1959, 45, 2—3, 122.
Forssman O. Acta med. scand., 1954, 150, Suppl. 296.
Hökfelt B. Acta physiol. scand., 1952, 25, Suppl. 92.
Kärki N. Acta physiol. scand., 1956, 39, Suppl. 132.
Nuzum F., Bischoff F. Circulation, 1953, 7, 1, 96.
Raab W., Gigue W. Circulation, 1955, 11, 4, 593.
Raab W. Amer. J. Cardiol., 1962, 9, 4, 576.

Нарушение обмена катехоламинов при различных стадиях атеросклероза

Проф. Л. Т. Малая, Л. И. Давыдова

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета (зав. — проф. Л. Т. Малая)
и кафедра биохимии (зав. — член-корр. АН СССР проф. А. М. Утевский)
Харьковского медицинского института (ректор — доц. Б. А. Задорожный)

Первичными признаками атеросклероза, приводящего в дальнейшем к липидным отложениям в стенке артерий (Карапетян, 1961; Гессе и Ильинский, 1956; Херлес с сотрудниками, 1961), является повышение содержания холестерина, фосфолипидов, бета-липопротеидов в крови.

Согласно современным данным, главным источником холестерина в организме является его эндогенный синтез. Количество холестерина, которое синтезируется организмом, ■ десять раз превышает количество холестерина, вводимого с пищей (Galli, Lescus, 1959). Поэтому естествен тот интерес, который за последние годы проявлен к изучению различных этапов эндогенного синтеза холестерина, к регуляторным факторам и ферментным системам, в той или иной степени участвующим в обмене холестерина или в процессах, связанных с ним.

Нарушение обмена липидов и липопротеидов не является изолированным и тесно связано с нейро-гуморальными факторами, участвующими в адаптационных процессах, регулирующих

деятельность сердечно-сосудистой системы и влияющих на различные виды обмена.

Участие катехоламинов в приспособительных реакциях организма, в метаболических процессах и в регуляции функции сердечно-сосудистой системы привлекло за последние годы к ним пристальное внимание экспериментаторов и клиницистов.

В настоящей работе мы поставили перед собой цель изучить при различных стадиях атеросклероза некоторые стороны обмена катехоламинов, в частности, выделение с мочой свободных и связанных норадреналина и адреналина. Свободные и связанные катехоламины определялись флюоресцентно-аналитическим методом В. О. Осинской (1957) в модификации для мочи, разработанной П. А. Калиманом (1961). Флюорометрический метод зарекомендовал себя как наиболее чувствительный и специфический и широко применяется для определения концентрации норадреналина и адреналина в тканях, крови и других физиологических жидкостях.

В комплекс клинического обследования больных входили электрокардиография, баллистокардиография, артериопьезография, определение скорости распространения пульсовой волны. Биохимические исследования включали определение холестерина, трансаминазы и альдолазы сыворотки крови.

Представляя результаты исследования выделения катехоламинов у больных различными стадиями атеросклероза, мы считаем интересным и необходимым провести сопоставление выделения катехоламинов со столь важными клиническими проявлениями этой болезни, как содержание холестерина в сыворотке крови, степень коронарной недостаточности и декомпенсации сердца, обусловленной коронарным атеросклерозом.

Под нашим наблюдением находилось 125 больных (65 мужчин и 60 женщин) с различными стадиями атеросклероза по классификации А. Л. Мясникова (1956).

В полном соответствии с данными Л. П. Бондарь (1959), наиболее высокие цифры холестерина нами были выявлены в первой ишемической стадии атеросклероза. Меньшее количество было выявлено в тромбонекротической стадии и наименьшее содержание — в третьей, фиброзной стадии атеросклероза.

Сопоставление цифр суточного выделения катехоламинов с содержанием холестерина в сыворотке крови показало, что как при нормальном, так и при повышенном содержании холестерина в крови суточное выделение свободного норадреналина было почти одинаковым, в то же время свободный адреналин в большем количестве выделялся у больных с нормальным содержанием холестерина в крови.

Таким образом, не было выявлено прямого соответствия между степенью холестеринемии и количеством выделенного норадреналина.

Анализ выделенных катехоламинов в моче у больных с различными стадиями атеросклероза. В свободном норадреналине и адреналине различия не наблюдаются. Степень коронарной недостаточности

Суточное выделение катехоламинов с мочой у больных с коронарной недостаточностью

Степень недостаточности

Первая	17	34
Вторая	43	68
Третья	27	11

Результаты наших исследований по выделению катехоламинов с мочой у больных с различными стадиями болезни представлены в таблице.

Суточное выделение катехоламинов с мочой у больных с различными стадиями атеросклероза

Стадия атеросклероза	Количество больных	Суточное выделение катехоламинов (мкг)
I — ишемическая — стенокардия	15	34,8
II — тромбонекротическая — инфаркт миокарда	38	121,5
III — фиброзная — атеросклеротический миокардиосклероз	72	84,48

Существенной разницы в выделении свободного адреналина и норадреналина не наблюдалось. Согласно данным, приведенным в литературе, суточное выделение катехоламинов у здоровых людей составляет 15-20 мкг.

Анализ выделения катехоламинов в зависимости от степени хронической коронарной недостаточности показал, что существенной разницы в суточном выделении норадреналина, находящегося в свободном состоянии, при второй и третьей степенях болезни не наблюдалось; наибольшее количество выделенного общего норадреналина встречалось при выраженной (третьей) степени хронической коронарной недостаточности (табл. 1).

Таблица 1

Суточное выделение катехоламинов (в $\mu\text{кг}$) при различных степенях хронической коронарной недостаточности (по классификации Л. И. Фогельсона)

Степень недостаточности	Количество больных	Норадреналин		Адреналин	
		общий	свободный	общий	свободный
Первая	17	$35,16 \pm 5,08$	$18,31 \pm 4,21$	$13,66 \pm 3,15$	$10,45 \pm 3,76$
Вторая	43	$68,10 \pm 7,66$	$36,28 \pm 3,28$	$16,36 \pm 1,71$	$12,83 \pm 1,41$
Третья	27	$112,48 \pm 19,26$	$40,58 \pm 7,62$	$17,3 \pm 2,97$	$12,62 \pm 2,71$

Результаты наших исследований о суточном выделении катехоламинов с мочой больных атеросклерозом в зависимости от стадий болезни представлены в табл. 2.

Таблица 2

Суточное выделение катехоламинов (в $\mu\text{кг}$) у больных с различными стадиями атеросклероза

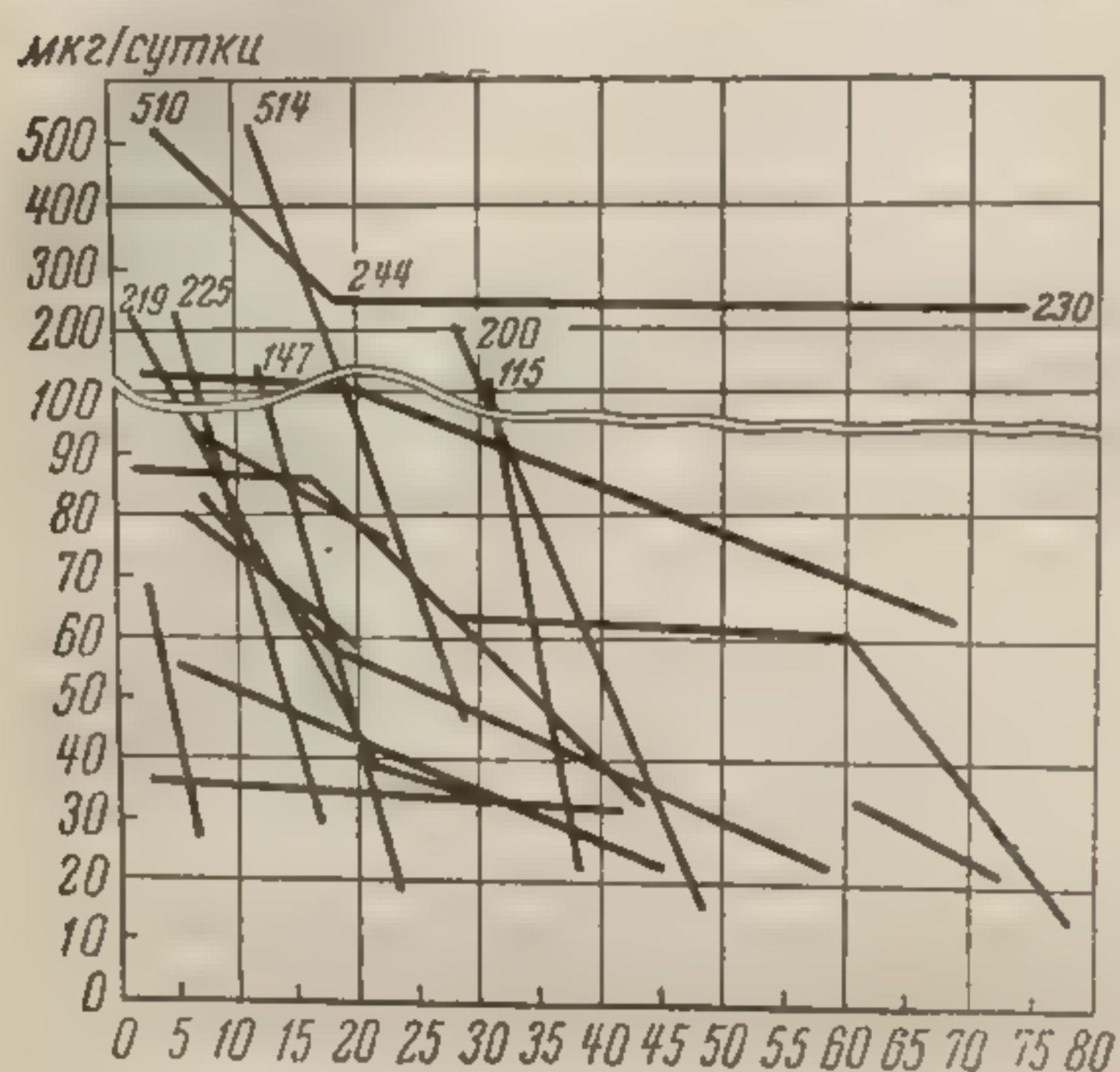
Стадии атеросклероза	Количество больных	Норадреналин		Адреналин	
		общий	свободный	общий	свободный
I—ишемическая—стенокардия . .	15	$34,81 \pm 4,76$	$23,63 \pm 3,63$	$15,05 \pm 3,20$	$12,40 \pm 3,16$
II—тромбонекротическая—инфаркт миокарда . . .	38	$121,36 \pm 18,6$	$64,43 \pm 10,2$	$19,31 \pm 2,39$	$12,99 \pm 1,7$
III—фиброзная—атеросклеротический миокардиосклероз	72	$84,48 \pm 15,72$	$35,02 \pm 7,56$	$16,04 \pm 2,81$	$12,64 \pm 1,89$

Существенной разницы в суточном выделении общего и свободного адреналина в различных стадиях атеросклероза не наблюдалось.

Согласно данным, приведенным в табл. 2, максимальное суточное выделение как общего, так и свободного норадреналина

падает на тромбонекротическую стадию атеросклероза, наименьшее — на ишемическую стадию болезни.

Особый интерес представляют данные о выделении катехоламинов у больных в тромбонекротической стадии, т. е. при остром инфаркте миокарда. У этой группы больных непосредственно после развития некроза миокарда значительно возрастает суточное



Суточное выделение норадреналина с мочой у больных инфарктом миокарда в различные периоды заболевания

Ордината — выделение норадреналина (в мкг/сутки), абсцисса — дни после инфаркта. Каждая линия — обследование в динамике одного больного. Волнистая горизонтальная белая линия — разрыв кри-вых при высоком содержании норадреналина

Особенно значительное суточное выделение норадреналина было обнаружено у больных с тяжелым течением инфаркта миокарда. У некоторых из них большое выделение норадреналина за счет связанных фракций наблюдалось и при выписке из стационара, несмотря на достигнутое клиническое улучшение.

Таким образом, наши данные согласуются с результатами исследований Ричардсона и Вудса (Richardson, Woods, 1959), наблюдавших увеличение содержания катехоламинов в крови в первые дни после экспериментального некроза мышцы сердца и в первые дни при инфаркте миокарда у людей.

Распределив больных по степени недостаточности кровообращения, мы обратили внимание на то обстоятельство, что максимальное выделение свободного норадреналина наблюдалось в начальной стадии (первая степень) недостаточности кровооб-

рашения, а свободное норадреналина. Количество экскретированного свободного норадреналина у большинства больных приближается к нормальному на 5—7-й день заболевания. Повышенное выделение связанного норадреналина продолжается более длительное время. По мере клинического выздоровления выделение норадреналина уменьшается.

В качестве иллюстрации приводим результаты исследований суточного выделения общего норадреналина у группы больных с острым инфарктом миокарда в динамике заболевания (см. рисунок).

ращения, а свободное норадреналина. Количество экскретированного свободного норадреналина у большинства больных приближается к нормальному на 5—7-й день заболевания.

Полученные данные можно рассматривать как с точки зрения роли защитных механизмов в развитии таких активностей, если учесть полученные данные инфаркта миокарда (при заболевании), при выделении норадреналина, но не в виде эфирных соединений.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Наиболее высокие значения выделения норадреналина встречаются в I—II степени недостаточности кровообращения.

2. Выделение норадреналина выше нормы наблюдается при тромбонекротическом течении инфаркта миокарда. Тяжелое течение заболевания характеризуется более значительным выделением норадреналина.

3. При выраженной недостаточности кровообращения суточное выделение норадреналина выше, чем при других степенях недостаточности кровообращения.

4. Не наблюдается корреляции между выделением норадреналина и содержанием перхлорэстера норадреналина.

Бондарь Л. П. В кн. «Исследования по проблеме атеросклероза», стр. 105.
Гессе М. И. и Ильяев В. В. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Калиман П. А. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Карапетян Ф. В. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Мясников А. Л. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Осинская В. С. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Рааб В. В. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Утевский А. В. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Фогельсон Л. И. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Херлес Ф. Док. Харьк. ун-та, 1961, стр. 105.
Galli A., Lescus R., Richardson J. A., W.

ращения, а свободного адреналина — при недостаточности кровообращения II Б стадии.

Полученные нами данные будут в дальнейшем анализироваться как с точки зрения роли катехоламинов в патогенезе атеросклероза и коронарной недостаточности, так и с точки зрения роли защитных механизмов организма в процессах инаktivирования таких активных структур, как катехоламины, особенно, если учесть полученные нами данные о том, что и в поздних стадиях инфаркта миокарда (спустя 70—80 дней после начала заболевания), при выраженном клиническом улучшении, у некоторых больных наблюдалось выделение повышенных количеств норадреналина, но уже фармакологически неактивного, связанного в виде эфиросерных или эфироглюкуроновых соединений.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Наиболее высокие цифры содержания холестерина в крови встречаются в I — ишемической стадии, наименьшие — в III — фиброзной стадии коронарного атеросклероза.

2. Выделение как общего, так и свободного норадреналина выше в тромбонекротической, чем в других стадиях атеросклероза. Тяжелое течение инфаркта миокарда сопровождается более значительным увеличением суточного выделения норадреналина.

3. При выраженной третьей степени хронической коронарной недостаточности суточное выделение общего норадреналина выше, чем при других степенях болезни.

4. Не наблюдается прямого соответствия между уровнем гиперхолестеринемии и суточным выделением катехоламинов.

Л и т е р а т у р а

- Бондарь Л. П. В кн.: Атеросклероз и инфаркт миокарда. М., 1959, стр. 117.
Гессе М. И. и Ильинский Б. В. Терапевт. архив, 1956, 28, 6, 17.
Калиман П. А. Доклады III научн. конф. по разработке новых методов. Харьков, 1961, стр. 24.
Карапетян Ф. В. Терапевт. архив, 1961, 33, 1, 36.
Мясников А. Л. Атеросклероз и коронарная недостаточность. М., 1956, стр. 105.
Осинская В. С. Биохимия, 1957, 22, 3, 537.
Рааб В. В кн.: Достижения кардиологии. М., Медгиз, 1959, стр. 67.
Утевский А. В. Успехи биол. химии, 1950, 1, 423.
Фогельсон Л. И. Болезни сердца и сосудов. М., 1951.
Херлес Ф., Доннер Л., Фиалкова В., Неровски А., Крабова Л. В кн.: Атеросклероз. М., Медгиз, 1961, стр. 256.
Galli A., Lecus R. Proc. Pharmacol., 1959, 14, 14, 634.
Richardson J. A., Woods E. F. Pharmacol. Revs, 1959, 11, 2, 233.

О некоторых результатах исследований катехоламинов в крови, выполненных адсорбционно-колориметрическим методом

Канд. мед. наук *Н. А. Смажнова*

Центральная научно-исследовательская лаборатория 2-го Московского
Государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова
(ректор — доц. М. Г. Сироткина)

Как известно, наиболее характерными показателями функционального состояния симпато-адреналовой системы являются катехоламины — адреналин и норадреналин, оказывающие существенное влияние на кровообращение. Относительно роли адреналина и норадреналина в развитии гипертонических состояний в литературе имеются противоречивые данные.

Так, многочисленные исследования зарубежных ученых по изучению роли катехоламинов в развитии гипертонии не выявили существенных изменений в содержании этих факторов в крови, не было также установлено зависимости между их концентрацией и изменением уровня артериального давления.

В отечественной литературе имелись данные (Агалецкая, Эйдельман, Гордон, 1949; Евнина, 1950; Жислин, Смажнова, 1952, и др.), указывающие на сдвиги как в хиноидном обмене адреналина при гипертонической болезни, так и в содержании адренэргических веществ при гипертонических кризах. Однако эти исследования не позволили сделать определенного вывода о роли катехоламинов в генезе гипертонической болезни.

Дальнейшие исследования адреналина и адреналиноподобных веществ в крови при гипертонической болезни (Смажнова, 1957), проводимые видоизмененной адсорбционно-колориметрической методикой (Смажнова, 1957, 1958), позволили установить статистически достоверную зависимость между изменением содержания адреналиноподобных веществ в крови и уровнем кровяного давления.

В видоизмененной методике адреналиноподобными веществами обозначалась фракция, получаемая после элюирования катехоламинов 4%-ной серной кислотой в отличие от нормальной серной кислоты, предлагаемой ранее Шоу (Shaw, 1938). Параллельно с этим другая проба обрабатывалась 4%-ным едким натрием. Прирост содержания катехоламинов после обработки щелочью (по сравнению с кислотой) относился к содержанию адреналина. Таким образом, производилось дифференцирование адреналина от адреналиноподобных веществ. В дополнение к этому видоизмененная методика предлагает считать, что адреналин в крови присутствует в тех случаях, когда «коэффициент специфичности» или как обозначает его автор «коэффициент ак-

тивности адреналина
который предложено
адреналин в крови
коэффициент специфичности
При исследовании
добных веществ
ми состояниями
тонией в ранние
полученных от в
ческие изменения
реналиноподобных
ных нами состоя
способствовать к
состояний, так и
ненно имеет важн
Представляем
довании 25 донор
Среди больных
гипертоническим ко
ным заболевание
ма) и 20 человек
логического прои
хистозное переро
роз, расширение
менная болезнь).
Экспериментал
баках. У десяти со
налиноподобных
гипертонии в ранни
На шести собаках
цию катехоламинов
и на 19 собаках эт
Результаты исслед
году И. А. Ойвин
ными.
На рис. 1 граф
мых показателей. М
держание адренал
в норме, при хрон
симптоматической
заны те же пок
Часть эксперимен
нами совместно с
им. Н. И. Пирогова; с
том той же кафедры
хирургии С. А. Гаспар
лецким.

тивности адреналина», бывает больше 1,0, в отличие от Шоу, который предложил использовать этот показатель и считал, что адреналин в крови присутствует лишь в том случае, если «коэффициент специфичности» равен 2,0 или более.

При исследовании содержания адреналина и адреналиноподобных веществ в крови больных с различными гипертоническими состояниями и у собак с экспериментальной почечной гипертензией в ранние и поздние сроки, а также при анализе данных, полученных от воздействия резерпина, мы обнаружили специфические изменения в содержании и соотношении адреналина и адреналиноподобных веществ в крови для каждого вида изучаемых нами состояний. Эти результаты, как нам кажется, могут способствовать как пониманию отдельных сторон патогенеза этих состояний, так и дифференциальной их диагностике, что несомненно имеет важное клиническое значение.

Представляемые нами результаты были получены при обследовании 25 доноров и 60 больных¹.

Среди больных было 20 человек с хроническим нефритом с гипертоническим компонентом, 20 человек с заведомо нейрогенным заболеванием — гипертонической болезнью (почечная форма) и 20 человек с симптоматической почечной гипертензией урологического происхождения (аномалия развития почек, поликистозное перерождение почек, послеоперационный гидронефроз, расширение почечных лоханок и мочеточника, почечно-каменная болезнь).

Экспериментальные исследования были проведены на 36 собаках. У десяти собак изучалось содержание адреналина и адреналиноподобных веществ при экспериментальной почечной гипертензии в ранние сроки, у четырех собак — в поздние сроки. На шести собаках изучалось влияние резерпина на концентрацию катехоламинов в крови и уровень артериального давления, и на 19 собаках эти показатели определялись в условиях нормы. Результаты исследований при статистической обработке по методу И. А. Ойвина (1960) оказались статистически достоверными.

На рис. 1 графически изображены средние величины изучаемых показателей. В левой части рисунка (рис. 1, I) показано содержание адреналина и адреналиноподобных веществ в крови в норме, при хроническом нефрите, гипертонической болезни и симптоматической почечной гипертензии у людей. Справа показаны те же показатели при экспериментальной почечной

¹ Часть экспериментальных и клинических исследований была проведена нами совместно с сотрудниками и аспирантами кафедр 2-го МГМИ им. Н. И. Пирогова: доцентом кафедры терапии Н. И. Семенович, ассистентом той же кафедры Н. Г. Степановым, аспирантом кафедры оперативной хирургии С. А. Гаспаряном и аспирантом кафедры фармакологии И. И. Малецким.

гипертонии. Как видно из данных, представленных на рис. 1, при хроническом нефрите обнаруживалось высокое содержание адреналина, а концентрация адреналиноподобных веществ находилась на низком уровне. У больных с гипертонической болезнью с артериосклерозом почек, напротив, обнаруживалось резкое повышение содержания адреналиноподобных веществ, а адреналина в крови почти не оказывалось. У третьей группы больных

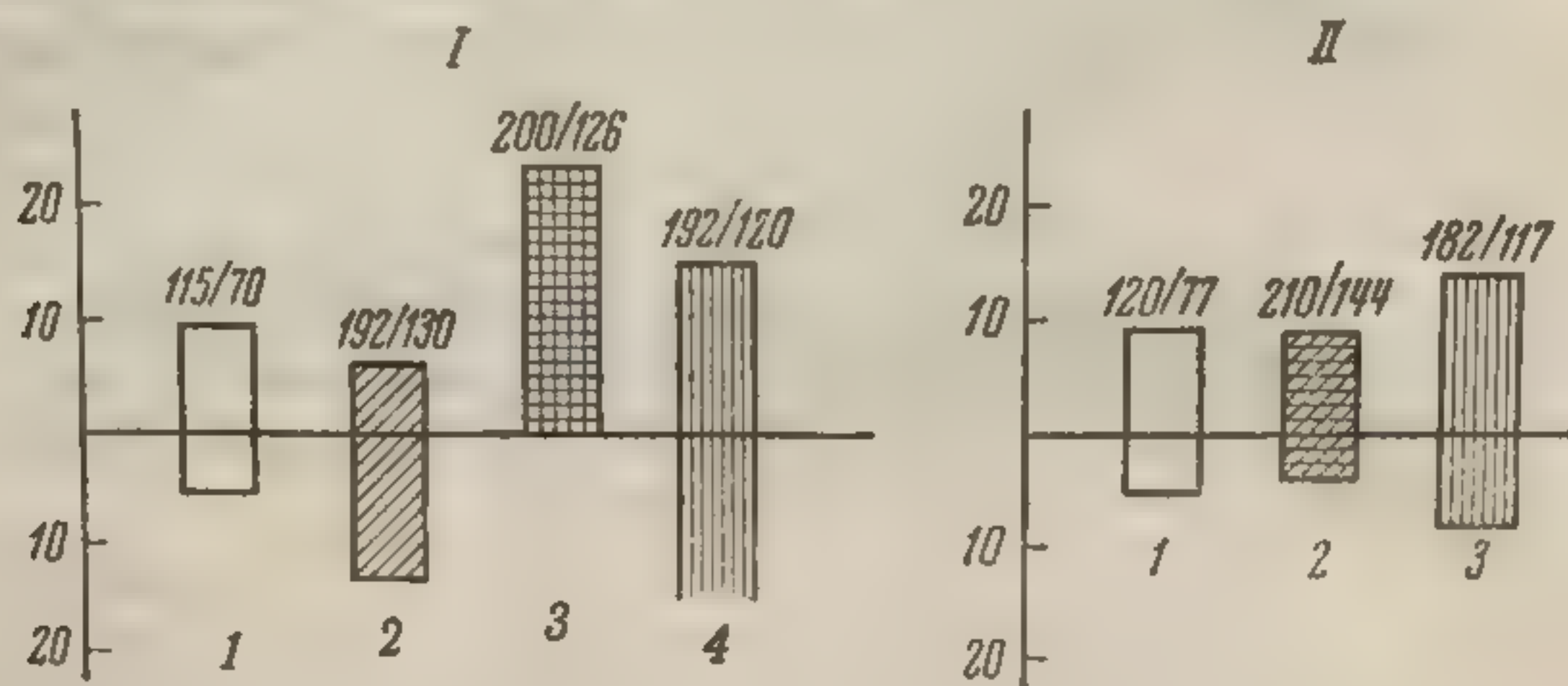


Рис. 1. Содержание катехоламинов в крови

I — у здоровых людей ■ больных с гипертонией: 1 — практически здоровые люди, 2 — хронический нефрит, 3 — гипертоническая болезнь, 4 — почечная симптоматическая (урологическая) гипертония; II — у животных ■ норме ■ при экспериментальной почечной гипертонии: 1 — интактные собаки, 2 — через две недели после сужения почечных артерий, 3 — через один — три года. Столбики вверх [от горизонтальной линии — содержание адреналиноподобных веществ, вниз — адреналина (мкг %). Цифры над столбиками — уровень артериального давления (мм ртутного столба)

наблюдалось одновременное повышение концентрации обоих компонентов, в отличие от первых двух групп, у которых преимущественно нарушалось соотношение между содержанием адреналина и адреналиноподобных веществ.

Интересные данные, на наш взгляд, получены при экспериментальной почечной гипертонии у собак (рис. 1, II). Так, после двустороннего сужения почечных артерий на раннем этапе развития гипертонии (через две недели), когда у собак уже резко повышено кровяное давление, содержание катехоламинов в крови оказалось сниженным. Снижение концентрации адреналина было статистически достоверным, чего нельзя сказать относительно адреналиноподобных веществ. В более поздние сроки (один — три года) содержание адреналина и адреналиноподобных веществ одинаково четко повышалось, подобно тому, как это наблюдалось у больных с симптоматической почечной гипертонией.

Изучение состояния адреналина и адреналиноподобных веществ в крови под воздействием резерпина показало, что после однократного введения большой дозы резко снижается кон-

концентрация адреналина
временным снижением
представлены резуль
содержание катехола
ления. Вследствие
пина через месяц

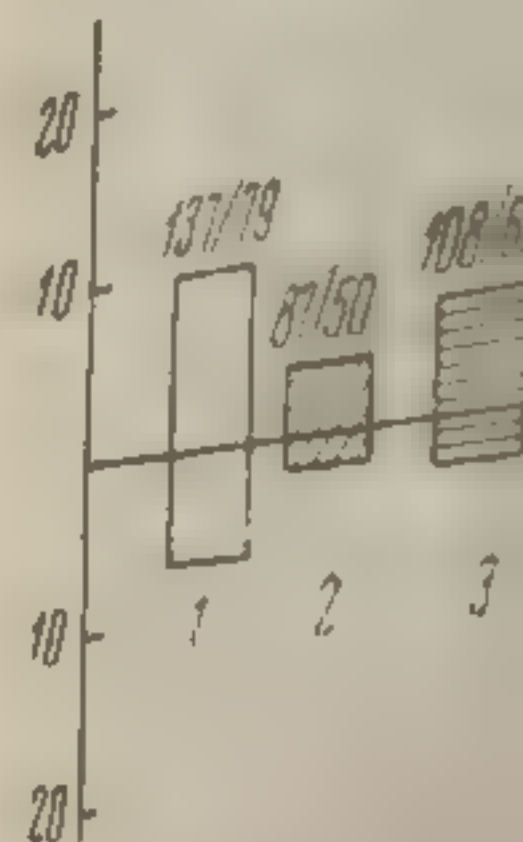


Рис. 2. Изменение содержания катехоламинов в крови у собак

1 — содержание катехоламинов в крови до введения резерпина, 2 — 1-5-й день после введения резерпина при повторном введении бо-
ния, 3 — на 4-6-й день, 4 —
малых доз: 1 — до введения
резерпина.

степени, тогда как
так же, как и после
ром случае восстано
подобных веществ и
ше и интенсивнее, ч
повторной большой
исходного состояния
аминов.

Несколько иная
аминов крови при в
дений собакам маль
жение концентрации
кровяного давления
валось или почти не

Нормализация в
уменьшении предел
После отмены преп
центрация адренали
ному состоянию.
На основании пол
следующие выводы:
1) Видоизменени

центрация адреналина и адреналиноподобных веществ с одновременным снижением уровня кровяного давления. На рис. 2 представлены результаты исследований влияния резерпина на содержание катехоламинов в крови и на уровень кровяного давления. Вследствие повторного введения большой дозы резерпина через месяц количество адреналина снижалось в меньшей

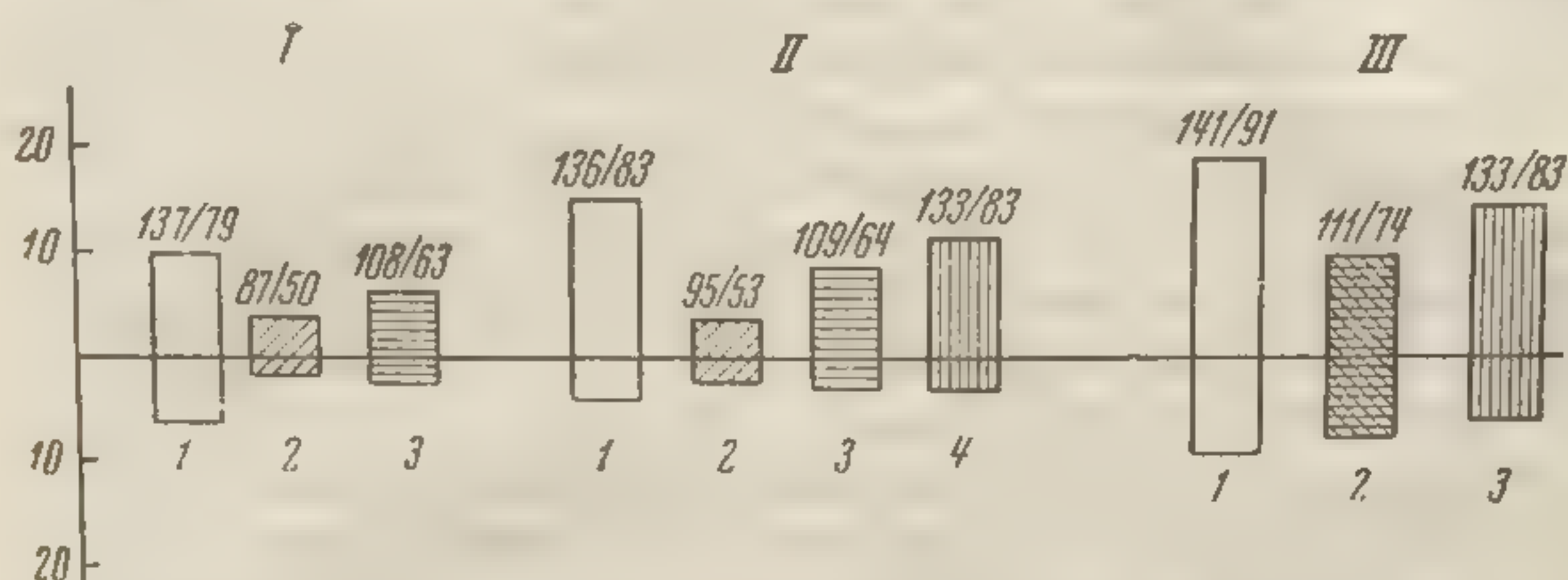


Рис. 2. Изменение содержания катехоламинов в крови и уровня артериального давления у собак под влиянием различных доз резерпина

I — содержание катехоламинов при введении большой разовой дозы: 1 — до введения, 2 — на 1—5-й день после введения, 3 — на 6—12-й день; II — содержание катехоламинов при повторном введении большой дозы: 1 — до введения, 2 — на 1—3-й день после введения, 3 — на 4—6-й день, 4 — на 12-й день; III — содержание катехоламинов при введении малых доз: 1 — до введения, 2 — в дни введения, 3 — после прекращения введения резерпина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1

степени, тогда как адреналиноподобные вещества снижались так же, как и после первого введения. Как в первом, так и во втором случае восстановление исходной концентрации адреналиноподобных веществ и уровня кровяного давления наступало раньше и интенсивнее, чем содержания адреналина. После введения повторной большой дозы укорачивались сроки восстановления исходного состояния кровяного давления и содержания катехоламинов.

Несколько иная картина наблюдалась в реакции катехоламинов крови при воздействии малых доз. При ежедневном введении собакам малых доз резерпина обнаруживалось резкое снижение концентрации адреналиноподобных веществ и уровня кровяного давления. Причем количество адреналина нормализовалось или почти не изменялось.

Нормализация в содержании адреналина выражалась в уменьшении пределов колебаний при повторных исследованиях. После отмены препарата уровень кровяного давления и концентрация адреналиноподобных веществ возвращались к исходному состоянию.

На основании полученных данных мы позволим себе сделать следующие выводы:

1) Видоизмененная нами адсорбционно-колориметрическая

методика определения адреналина и адреналиноподобных веществ позволяет точнее определить их содержание в крови.

2) Полученные данные с помощью указанной методики позволяют дифференцированно решить вопрос о характере гипертонического синдрома: а) в тех случаях, когда имеется повышенное содержание адреналиноподобных веществ в крови и незначительное количество адреналина, можно с наибольшей вероятностью предположить наличие у больного гипертонической болезни; б) в тех же случаях, когда имеется значительное количество адреналина в крови при умеренной концентрации адреналиноподобных веществ, можно полагать, что у таких больных имеется гипертония, основное происхождение которой связано с хроническим нефритом; в) наконец, при гипертоническом состоянии, когда в крови определяется одновременное повышение содержания адреналина и адреналиноподобных веществ, надо считать, что у этих больных имеется почечная гипертония урологического происхождения.

3) Проведенные исследования дают основание выделить два этапа в развитии экспериментальной почечной гипертонии. Процесс формирования гипертонического состояния на раннем этапе обусловлен ренальными прессорными механизмами, в дальнейшем включается симпато-адреналовая система, которая, возможно, обуславливает прогрессирование процесса и установление стойкой гипертонии.

4) Экспериментальные данные по выявлению действия резерпина подтверждают его клинический эффект. Вместе с тем они дают основание раскрыть отдельные звенья сущности патогенетического влияния этого фармакологического вещества при гипертонии. Можно полагать, что резерпин оказывает преимущественное влияние на центральные механизмы регуляции секреции адреналиноподобных веществ.

4) Установлен параллелизм между изменением уровня кровяного давления и содержанием адреналиноподобных веществ в крови.

Л и т е р а т у р а

- Агалецкая А. М., Эйдельман М. М., Гордон Ф. Я. Врач. дело., 1949, № 9, 779.
Евнина И. И. Данные о некоторых процессах обмена адреналина при гипертонической болезни. Автореф. дисс. канд. Харьков, 1950.
Жислин С. Г., Смажнова Н. А. Труды Ин-та терапии АМН СССР, 1952, 20, 27.
Ойвин И. А. Патол. физиол. эксперим. терапии, 1960, 4, 4, 76.
Смажнова Н. А. Симпатомиметические амины при гипертонической болезни. Канд. дисс. М., 1957.
Смажнова Н. А. Сборник научных работ сотр. ЦНИЛ 2-го МГМИ им. Н. И. Пирогова, 1958, 1, стр. 66.
Shaw E. H. Biochem. J., 1938, 32, 19.

В эндокрино
занимает изучени
монов. Между те
кринных желез,
не всегда в достат
почечники не соо
научной литерату
почечников, а в м
кают через центр
тую и в почечну
известно очень ма
органов. Эти раз
целостного пред
желез.

Интерес к вне
рос после того, к
га-Aichbergen) о
Возможность вы
ротную вену с пр
вал венгерский у
ген, и Донат в э
билизации глико
налин, который п
с артериальной кр
Возникает воп
вещества надпоче
Заинтересован
тодами (инъекция
массах через це
просветление преп
ческих срезов) ис
связи.

Мы выявили в г
ников человека ши
рая формируется
вещества. Из это

Морфологическое исследование путей транспорта гормонов мозгового вещества надпочечников в норме и при гипертонической болезни

Канд. мед. наук **М. Р. Сапин**

Кафедра нормальной анатомии (зав. — член-корр. АМН СССР проф. Д. А. Жданов)
1-го МОЛМИ имени И. М. Сеченова

В эндокринологии и гормонотерапии немалый удельный вес занимает изучение сосудистой системы как путей транспорта гормонов. Между тем сведения о сосудах, особенно о венах эндокринных желез, неполны, а их роль в функционировании желез не всегда в достаточной степени учитывается. В этом вопросе надпочечники не составляют исключения. Так, в руководствах и в научной литературе принято считать, что венозная кровь от надпочечников, а вместе с ней и гормоны мозгового вещества, оттекают через центральную вену органа, впадающую в нижнюю полую и в почечную вены. О поверхностных венах надпочечников известно очень мало и еще меньше о их связях с венами соседних органов. Эти разрозненные и отрывочные сведения не дают целостного представления о венозной системе надпочечных желез.

Интерес к внеорганным венам надпочечников несколько возрос после того, как в 1922, 1927 гг. Кучера-Айхберген (Kutscheга-Aichbergen) обнаружил в крови воротной вены адреналин. Возможность выведения венозной крови из надпочечников в воротную вену с применением флюоресцирующих веществ исследовал венгерский ученый Донат (Donath, 1957). И Кучера-Айхберген, и Донат в эксперименте на животных показали, что в мобилизации гликогена из печени играет роль только тот адреналин, который поступает в печень через воротную вену, а не с артериальной кровью.

Возникает вопрос, какими же путями адреналин из мозгового вещества надпочечников проникает в воротную вену печени.

Заинтересовавшись этим вопросом, мы морфологическими методами (инъекция венозной системы надпочечников различными массами через центральную вену, анатомическая препаровка, просветление препаратов, изготовление окрашенных гистологических срезов) исследовали строение вен надпочечников и их связи.

Мы выявили в поверхностном рыхлом слое капсулы надпочечников человека широко анастомозирующую венозную сеть, которая формируется из капилляров поверхностных слоев коркового вещества. Из этой венозной сети выходят многочисленные

экстраорганные вены диаметром до 1 мм. Часть поверхностных надпочечниковых вен соединяется с венами диафрагмы, жировой капсулы почки, брюшины. Эта группа вен, относящаяся к системе нижней полых вен, особого интереса в данном вопросе не представляет. Несколько довольно крупных надпочечниковых вен исчезает в толще полулунных узлов солнечного сплетения.

Большая группа вен, отходящих от поверхности надпочечников, впадает в вены пищевода, кардиальной части желудка, поджелудочной железы, селезенки, а также глиссоновой капсулы и вещества печени (у правого надпочечника).

По каким же путям адреналин может поступать в вены капсулы надпочечников, если они формируются только из капилляров коркового вещества органа?

Кучера-Айхберген предполагал, что адреналин поступает в эти вены ретроградно через капилляры коркового вещества. По мнению Доната (1957), такая связь не постоянна и функционирует только при патологических состояниях.

По нашим данным, вены капсулы надпочечников имеют постоянную связь с системой центральной вены надпочечников через венозные анастомозы, выходящие из глубины органа на его поверхность через корковое вещество. Эти анастомозы соединяют центральную вену и ее притоки с системой внеорганных вен надпочечников. Число этих анастомозов достигает 20—25. Большинство из них тонкие, два-четыре анастомоза имеют диаметр до 1 мм. На переднюю поверхность надпочечников выходит больше анастомозов, чем на заднюю.

Связь между венами мозгового вещества надпочечников и внеорганными венами органа найдена. Однако ток венозной крови, а вместе с ней и гормонов мозгового вещества ретроградно по анастомозам в вены капсулы надпочечника может осуществляться только при затрудненном оттоке крови по центральной вене органа.

В 1922 г. Кучера-Айхберген, опираясь на данные Мареша (Maresch, 1921) о наличии в стенке центральной вены надпочечников хорошо развитой гладкой мускулатуры, пришел к выводу, что мускулатура является «запирательным устройством», которое может суживать просвет вены и препятствовать току крови в центральную вену надпочечников.

На наших препаратах мы показали в стенках центральной вены и ее притоков как продольно ориентированные гладкомышечные пучки, так и циркулярную мускулатуру. Продольные мышечные пучки располагаются вдоль вены и выступают в просвет сосуда в виде валиков. Особенно хорошо развита мускулатура во внеорганной части центральной вены, а также в местах впадения вен мозгового вещества в центральную вену надпочечника. Мышечные валики в устьях вен напоминают сфинктеры.

Хорошо развита и ее притоки выведение в лую вену. Притоки гормонов венозных надпочечников и венозного сплетения в работе центральной вены кровью может время в капиллярной вены и венозности мускулатуре возникающего мозгового вещества мозгового вещества нервных, щее действие.

Изучая строение тонической болярные мышечные, а также в два-три раза, как вряд ли слу. Гипертрофия вена вен мозгового просветствовать оттоку, кает более длинных образования более благоприятной кровью в узлы солнечного сплетения.

Donath T. Anat. Kutschera-Aichberger, 1922, 262. Maresch R. Wien

Хорошо развитая мускулатура в стенках центральной вены и ее притоков может суживать просвет вен и препятствовать выведению венозной крови из мозгового вещества в нижнюю полую вену. При этом создаются условия для оттока содержащей гормоны венозной крови по анастомозам в вены капсулы надпочечников и дальше, через воротную вену, в печень и к узлам солнечного сплетения. Можно также предположить, что в результате работы запирательных механизмов (мускулатуры стенок центральной вены надпочечников) адреналин вместе с венозной кровью может задерживаться (депонироваться) на какое-то время в капиллярах мозгового вещества и в притоках центральной вены и выбрасываться из «депо» в сосудистое русло по необходимости массивными дозами. С другой стороны, в результате возникающего стаза крови, а вместе с ней и гормоны мозгового вещества, более длительно соприкасаются с клетками мозгового вещества и окончаниями проникающих сюда симпатических нервов, оказывая на них пролонгированное возбуждающее действие.

Изучая строение центральной вены надпочечников при гипертонической болезни, мы обнаружили, что и продольные, и циркулярные мышечные пучки в стенках центральной вены и ее притоков, а также в устьях вен мозгового вещества, гипертрофируются в два-три раза. Такое утолщение мускулатуры в венозных стенках вряд ли случайно.

Гипертрофированная при гипертонической болезни мускулатура вен мозгового вещества может при сокращении сильнее суживать просвет вен и в большей степени, чем в норме, препятствовать оттоку крови через центральную вену. При этом возникает более длительная, чем в норме, задержка гормонов в месте их образования, в мозговом веществе. В то же время создаются более благоприятные условия для оттока гормонов вместе с венозной кровью по анастомозам через вены капсулы надпочечников в узлы солнечного сплетения и в печень по ее воротной вене.

Л и т е р а т у р а

- Donath T. Anat. Anz. Zbl. ges. wiss. Anat., 1957, 104, 21/24, 412.
Kutschera-Aichbergen H. Frankfurter Ztschr. Pathol., 1922, 28, 1, 2, 262.
Kutschera-Aichbergen H. Beitr. allgem. Pathol., 1927, 78, 627.
Maresch R. Wiener klin. Wochenschr., 1921, 34, 44.

К вопросу о реакции симпато-адреналовой системы при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения и гипотермии

Доктор мед. наук **Г. М. Соловьев**, канд. мед. наук

В. В. Меньшиков, А. В. Мещеряков, Т. Д. Большакова

Лаборатория искусственного кровообращения при Госпитальной хирургической клинике (дир. — действ. член АМН СССР, проф. Б. В. Петровский) и Межклиническая гормональная лаборатория при Госпитальной терапевтической клинике им. А. А. Остроумова (дир. — действ. член АМН СССР, проф. А. Л. Мясников)
1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И. М. Сеченова

Целью наших исследований было выяснение степени активации симпато-адреналовой системы при внутрисердечных вмешательствах в условиях сочетания искусственного кровообращения и гипотермии.

Было обследовано 22 больных — возрасте от 4 до 45 лет. Восемнадцать из этих больных были оперированы в условиях искусственного кровообращения и гипотермии ($26-28^{\circ}\text{C}$). Четверым больным было произведено ушивание или пластика межпредсердного дефекта, семи больным — межжелудочкового дефекта, двум — радикальная коррекция пентады Фалло и пяти больным производились пластические операции при ревматическом поражении митрального или аортальных клапанов.

При внутрисердечных вмешательствах перфузия осуществлялась с помощью аппаратов искусственного кровообращения отечественной конструкции АИК-60 или шведского аппарата Краффорда-Сеннинга в модификации В. И. Шумакова. Гипотермия достигалась применением трубчатого теплообменника конструкции НИИЭХАиИ. Длительность перфузии от 24 минут до 3 часов. Охлаждение производилось в среднем до $26-28^{\circ}\text{C}$ в прямой кишке. Вводный наркоз внутривенный, барбитуровый (1%-ный раствор тиопентала натрия). В качестве основного наркотика использовалась смесь кислорода и закиси азота с добавлением небольших доз эфира. Наркотическое состояние во время работы аппарата искусственного кровообращения поддерживалось введением в аппарат 1%-ного раствора тиопентала натрия и релаксантов. Лабораторные исследования включали в себя определение с помощью модифицированного флюориметрического метода содержания адреналина и норадреналина в моче, полученной поэтапно — до операции, во время операции, и в различные отрезки времени в ближайшем послеоперационном периоде, с помощью постоянного катетера в мочевом пузыре.

Приблизительно в те же периоды в периферической крови из пальца и в венозной крови из нижней полой вены определя-

лось содержание адреналина (в модификации З. 110 определений катехоламинов в 100 мл плазмы). У 10 больных в период операции, количество адреналина — с 17,8 до 253,7 нг/мин (рис. 1).

В последующем для более точного исследования динамики изменений содержания катехоламинов в моче во время операции у восьми больных мы исследовали мочу, полученную в отдельные этапы операции.

Установлено, что вслед за сравнительно небольшим повышением в моче адреналина и норадреналина в период до подключения аппарата (почти в два раза до исходных значений) до 6,8 нг/мин, норадреналина отключения аппарата катехоламинов в моче в десять раз. Следующее повышение содержания катехоламинов в моче, происходит с момента отключения аппарата и в первые два-три часа адреналина было равно 442,9 нг/мин, т. е. коэф. цифрами.

В дальнейшем содержание катехоламинов в моче начинало снижаться, достигая к концу операции цифр, очень близких к исходным.

лось содержание адреналиноподобных веществ по методу Шоу (в модификации Э. Ш. Матлиной). Всего было произведено 110 определений катехоламинов в моче и 120 определений адреналиноподобных веществ в крови.

У 10 больных в порциях мочи, полученных за все время операции, количество адреналина возрастало в среднем с 5,6 до 93,4 нг/мин, а норадреналина — с 17,8 до 253,7 нг/мин (рис. 1).

В последующем для более точного исследования динамики изменений содержания катехоламинов в моче во время операции у восьми больных мы исследовали мочу, полученную в отдельные этапы операции.

Установлено, что вслед за сравнительно небольшим повышением в моче адреналина и норадреналина в период до подключения аппарата (почти в два раза) следует снижение их концентрации, почти до исходных цифр в период работы аппарата (адреналин — до 6,8 нг/мин, норадреналин до 13,4 нг/мин). Начиная с момента отключения аппарата и до конца операции количество катехоламинов в моче резко возрастало (адреналин — до 95,3 нг/мин, норадреналин до 194,3 нг/мин), т. е. приблизительно в десять раз. Следовательно, повышение содержания катехоламинов в моче, полученной за весь период операции, определяется повышением во время последнего этапа операции, начиная с момента отключения аппарата. Наиболее резко выраженное увеличение содержания катехоламинов в моче наблюдалось в первые два-три часа после операции, когда содержание адреналина было равно в среднем 166,8 нг/мин и норадреналина — 442,9 нг/мин, т. е. количество катехоламинов в этот период возрастало более чем в 25 раз по сравнению с исходными цифрами.

В дальнейшем за ночь после операции содержание катехоламинов в моче начинало падать и составляло в среднем: адреналина — 81,9 нг/мин, норадреналина — 278,2 нг/мин. На 4-е сутки это снижение было уже более выраженным, и при определении катехоламинов в моче на 10-е сутки во всех случаях получались цифры, очень близкие к исходным. В контрольной группе

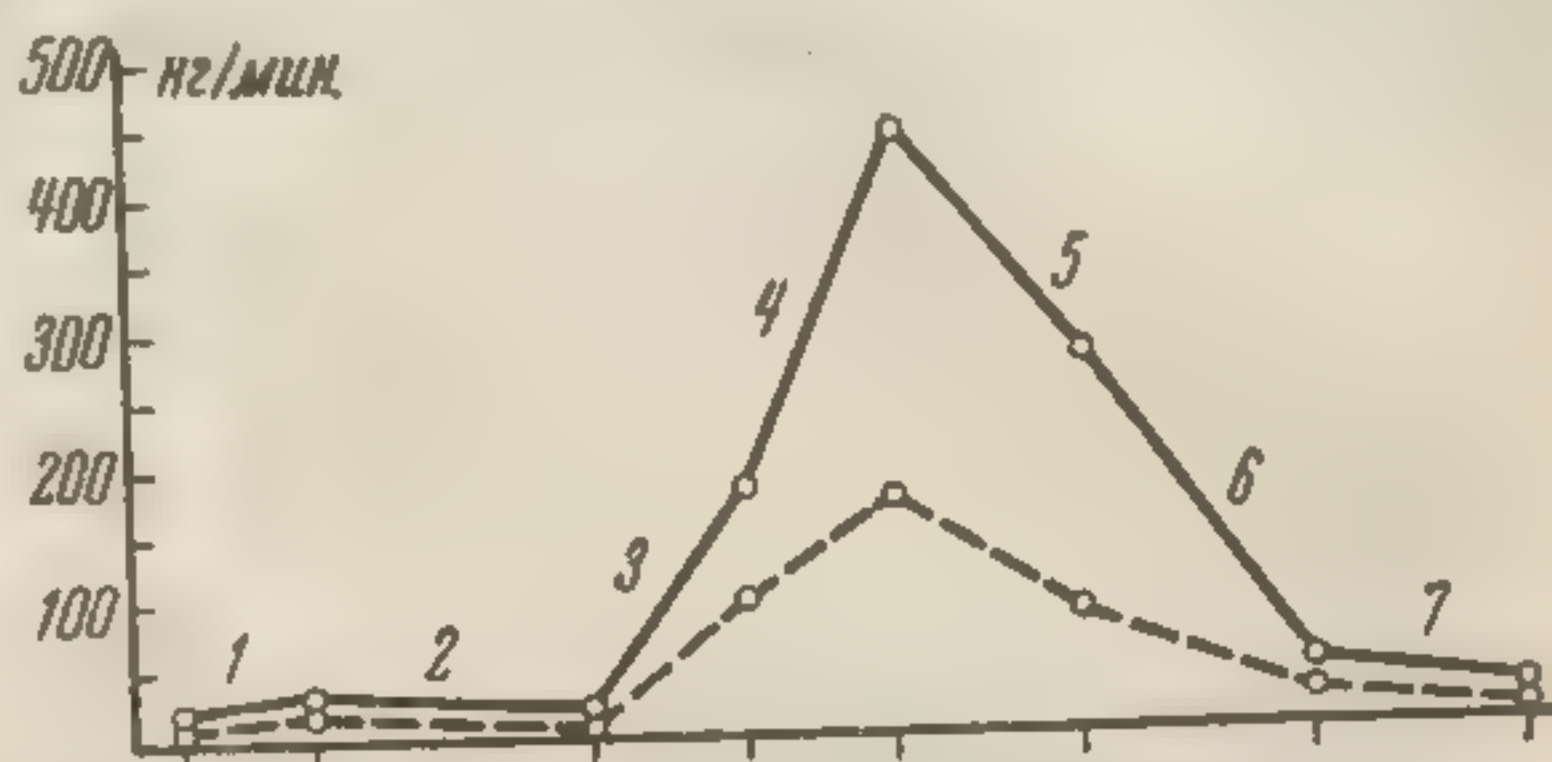


Рис. 1. Динамика изменений содержания катехоламинов в моче во время операции и в послеоперационном периоде.

Сплошная линия — содержание норадреналина; пунктирная — содержание адреналина
1 — до перфузии; 2 — в период перфузии; 3 — после перфузии; 4 — первые 2-3 часа после операции; 5 — за ночь после операции; 6 — 4-е сутки после операции; 7 — 10-е сутки после операции

больных после сравнительно небольших хирургических вмешательств (грыжесечение, операция по поводу водянки яичка) количество адреналина возрастало в среднем с 5,3 до 27,7 нг/мин, а норадреналина — с 13 до 37,6 нг/мин.

На рис. 2 представлены средние данные, полученные при исследовании адреналиноподобных веществ в крови. Так, у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения

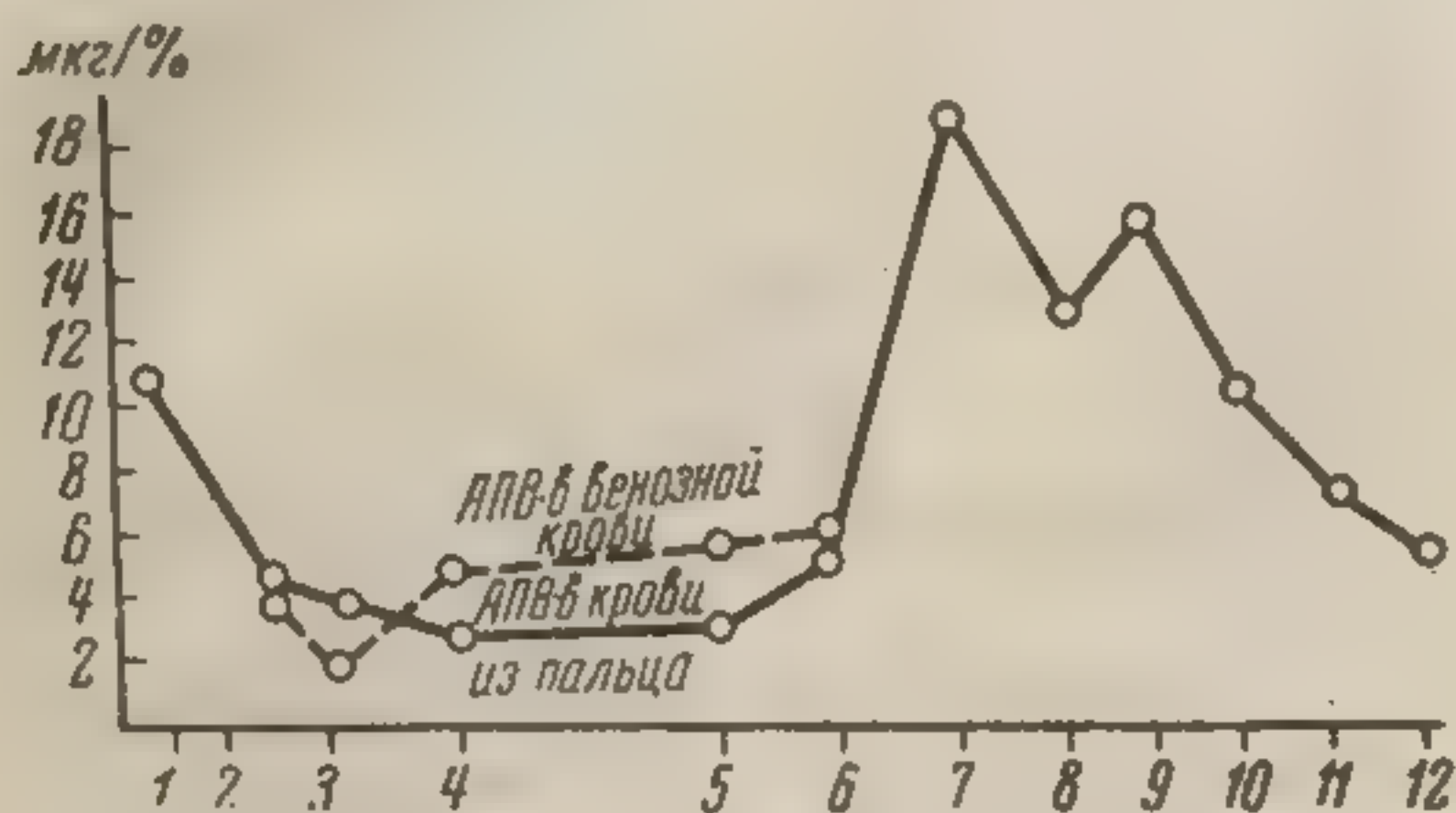


Рис 2. Изменение содержания адреналиноподобных веществ (АПВ) в крови во время операции и в послеоперационном периоде

Сплошная линия — АПВ в капиллярной крови, прерывистая — АПВ в крови из нижней полой вены. 1 — исходное содержание; 2 — в начале операции; 3 — в начале перфузии; 4 — при охлаждении; 5 — при согревании по окончании перфузии; 6 — в конце операции; 7 — 1-й день после операции; 8, 9, 10, 11, 12 — последующие дни послеоперационного периода

режая последние во времени. При сравнительно гладком послеоперационном течении количество АПВ в периферической крови на вторые-третьи сутки после операции начинало снижаться и достигало исходных цифр на 5—6-й день после операции.

Проведенные исследования показали, что при сочетании искусственного кровообращения и гипотермии (26—28°) в период после отключения аппарата, т. е. после согревания больного, отмечается повышение выделения с мочой адреналина и норадреналина, которое достигает максимума в первые два-три часа после операции. О степени этого повышения говорит то, что цифры катехоламинов в моче напоминают содержание адреналина и норадреналина в моче у больных с феохромоцитомией в период криза. Этот факт можно, по-видимому, трактовать следующим образом. Охлаждение организма с помощью теплообменника происходит довольно быстро — в среднем от 5 до 13 мин. В этот период отмечается блокирование адренореактивных систем вместе с общим снижением обменных процессов в тканях. Не исключено, что этому блоку адренореактивных систем спо-

■ гипотермии, содержание АПВ в крови снижалось максимально к концу периода охлаждения (в среднем с 10,8 до 2,9 мкг%). В дальнейшем постепенное нарастание АПВ отмечается, начиная с момента согревания, достигая максимума (в среднем 18,3 мкг%) на следующий день после операции. Повышение АПВ в венозной крови (т. е. из нижней полой вены) шло параллельно повышению содержания этих веществ в капиллярной крови (из пальца), несколько опе-

способствует введению
ния наркотического
Bass, Watts. Нага
цательном влиянии
брос адреналина
Начало повыше

на с мочой совпа
ного, так как в э
ганизма на охлаж
которое обычно н
с помощью апар
литературы изве
ская перфузия р
(Моррис, Уильям
тому, можно объ
катехоламинов в
мально в этот пер
вания больного, с
венного кровотока
восстанавливалас
нем выделялось д
больного обычно с
ностью охлаждения
В первые два-три
мально повышенн
дит окончательное
ры. Во всех случа
гипертермическая
объяснить как ко
ние и на самую пе

Клинически в
мической реакции
бледность кожны
хикардия, что со
перадреналинеми
ренной нейропле
который является
к прекращению м
рода в венозной
вов и улучшению
Приведенные
нов в моче свидет
адреналовой актив
условиях искусст
28°). Начало этог
лина совпадает с
вые часы после о

способствует введение в аппарат тиопентала натрия для поддержания наркотического состояния, так как ряд авторов (Watts, 1951; Bass, Watts, Harald, Chase, 1953, и др.) пишут о возможном отрицательном влиянии барбитуратов при вводимом наркозе на выброс адреналина и норадреналина в кровь.

Начало повышенного выделения адреналина и норадреналина с мочой совпадает, по-видимому, с началом согревания больного, так как в этот момент начинает проявляться реакция организма на охлаждение и на снижение артериального давления, которое обычно наблюдается и особенно выражено при перфузии с помощью аппарата Краффорда-Сеннинга. Однако из данных литературы известно, что как гипотермия, так и нормотермическая перфузия резко снижают выделительную функцию почек (Моррис, Уильямс, Бендер, Кули, Де-Бэки, 1960). Этим, по-видимому, можно объяснить сравнительно низкие цифры содержания катехоламинов в моче, полученной в период перфузии. Максимально в этот период выделялось 25—30 мл мочи. После согревания больного, отключения аппарата и восстановления естественного кровотока в должном объеме функция почек постепенно восстанавливалась. В первые 1,5—2 часа после операции в среднем выделялось до 1 л мочи. К концу операции температура тела больного обычно снижается до 34—35°, что связано с неравномерностью охлаждения и согревания различных тканей организма. В первые два-три часа после операции, когда отмечается максимально повышенное содержание катехоламинов в моче, происходит окончательное согревание больного до исходной температуры. Во всех случаях после достижения нормотермии возникала гипертермическая реакция до 38—39°, которую можно, очевидно, объяснить как конечный этап реакции организма на охлаждение и на самую перфузию.

Клинически в первые два-три часа после операции гипертермической реакции предшествует выраженная мышечная дрожь, бледность кожных покровов, увеличение АВ разницы по O_2 , тахикардия, что соответствует во многом клинической картине гипердреналинемии. Кроме того, проведение в этот период умеренной нейроплегии с применением небольших доз аминазина, который является сильным адренолитиком, вело, как правило, к прекращению мышечной дрожи, повышению насыщения кислорода в венозной крови, исчезновению бледности кожных покровов и улучшению субъективного состояния больного.

Приведенные данные исследований содержания катехоламинов в моче свидетельствуют о выраженном увеличении симпатoadреналовой активности при внутрисердечных вмешательствах в условиях искусственного кровообращения и гипотермии (26—28°). Начало этого усиленного выброса адреналина и норадреналина совпадает с началом согревания, достигая максимума в первые часы после операции и окончательно приходит к норме к

К ВОП

при экс

Проф. Е. П. С.

БИОХИМИ
и отдел.

- Института сердечно-сосудистой
науки

К вопросу о функциональном состоянии мозгового слоя надпочечников при экспериментальной глубокой гипотермии

Проф. *Е. П. Степанян*, ст. науч. сотр. *В. А. Бухарин*,
М. А. Чернявская

Биохимическая лаборатория (зав. — проф. Е. П. Степанян)
и отдел врожденных пороков (зав. В. И. Бураковский)
Института сердечно-сосудистой хирургии АМН СССР (дир. — проф. С. А. Колесников,
научный руководитель академик А. И. Бакулев)

В связи с внедрением в хирургическую практику операций на открытом сердце с применением глубокой гипотермии изучение гормонов, и в частности катехоламинов, регулирующих обменные процессы, приобретает не только теоретический интерес, но и большое практическое значение.

В литературе имеется небольшое количество работ по экспериментальному изучению катехоламинов в условиях глубокой гипотермии, причем данные, полученные различными авторами, разноречивы.

Так, при гистохимическом изучении мозгового слоя надпочечников крыс, охлажденных до температуры 18—23°, Фишер с сотрудниками (Fischer et al., 1955) не обнаружили значительных сдвигов в содержании норадреналина и изменения хромафинных реакций в клетках надпочечников. Броун и Коутен (Brown, Cotten, 1956) при той же степени гипотермии наблюдали в крови собак увеличение адреналина и норадреналина. В то же время Хьюме с сотрудниками (Hume, Egdahl, 1959) нашли прогрессивное уменьшение содержания адреналина и норадреналина в крови собак при охлаждении их до 20—28° и последующее их увеличение при согревании животных до нормальной температуры тела. Наибольшее падение секреции катехоламинов надпочечниками авторы отмечали при температуре 20°. В условиях же умеренной гипотермии (+30°) как в клинике, так и в эксперименте, указанные выше авторы не смогли обнаружить значительных изменений со стороны секреции этих веществ. Полученные данные позволили Хьюме с сотрудниками прийти к выводу о том, что депрессия мозгового слоя надпочечников возникает при значительном снижении температуры тела, т. е. в условиях глубокой гипотермии.

Учитывая немногочисленность и разноречивость литературных данных о характере и степени нарушения образования и выделения катехоламинов при глубокой гипотермии, мы приступили к экспериментальному изучению этого вопроса в опытах на собаках, охлажденных до температуры +10° в средостении, с последующим согреванием их до нормальной температуры.

Исследование катехоламинов (адреналиноподобные вещества и их дегидроформы) в крови и скелетной мышце собак проводилось при максимальном охлаждении, через 15 мин. после остановки кровообращения — до и после реперфузии, а также через 30 мин после прекращения кровообращения.

После согревания животного до температуры $+37^{\circ}$ определение указанных показателей проводилось, кроме того, в тканях надпочечников, сердечной мышцы и коры головного мозга.

Для определения содержания катехоламинов в крови и тканях нами был использован адсорбционно-колориметрический метод, предложенный Уайтхорном (Whitehorn, 1935) и Шоу (Shaw, 1938), с некоторыми изменениями, внесенными А. М. Утевским и М. А. Бутом (1947) и Н. А. Смажновой (1958).

С целью выявления количественного соотношения между адреналином и норадреналином мы вычисляли так называемый коэффициент специфичности (КСп), представляющий отношение величин, полученных при щелочной и кислой обработке адсорбента. При этом принято считать, что при коэффициенте специфичности, большем или равном двум, количественно преобладает адреналин и отсутствует норадреналин. В тех же случаях, когда КСп находится в пределах от 1 до 2, можно считать, что в исследуемой пробе имеются и адреналин и норадреналин. Если КСп равен или меньше единицы, то присутствует в основном норадреналин и отсутствует адреналин.

При определении содержания катехоламинов в крови и в тканях собак при нормальной температуре тела было обнаружено различное их содержание. Средние данные, полученные у контрольной группы животных, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наибольший уровень катехоламинов содержится в ткани надпочечников, где в основном преобладает адреналин. В ткани мозга и сердца их содержится значительно

Таблица 1
Среднее содержание катехоламинов в различных органах у собак при температуре 37°

Объект исследования	Единицы измерения	Суммарное содержание		Коэффициент специфичности
		катехоламинов	дегидроформ	
Надпочечники	мг/г сырой ткани	0,055	0,01	2,6
Сердце	»	0,004	0,0004	0,5
Мозг	»	0,0002	0,0003	1,5
Скелетная мышца	»	Не найдено	—	—
Кровь	мк г%	17,0	6,0	1,2

меньше, приче
норадреналина
лин и норадре
аминов в мозге
степени связан
вых областях г
ным (Утевский)

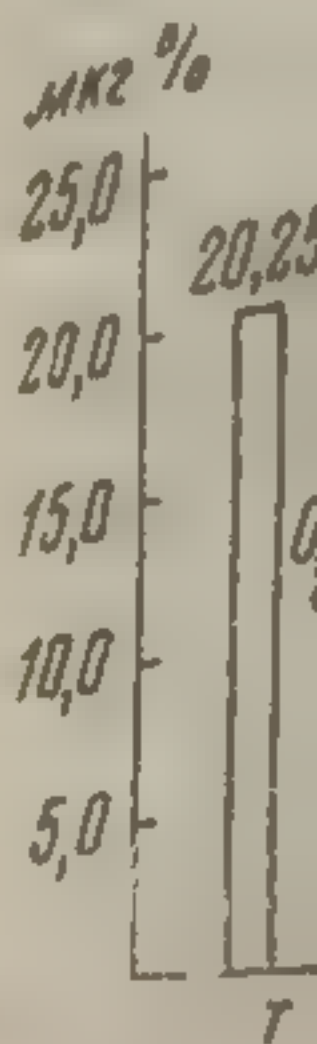


Рис. 1. Изме
Г — до охлажд
через 15 мин.
перед согреван
ное содержание
роформ (мкг)

Vogt, 1954), сод
Определить соде
не удалось как
охлаждения. По
обходимой чувст
ное количество
мышце.

Исследование
гипотермии пров
Как видно из
котических средс
го содержания к
после наркоза
этом уменьшен
увеличение общ
новном за счет
держания адре
При максим
содержания кат
отмечалось пос

меньше, причем в сердечной мышце выявляется преобладание норадреналина, в то время как в ткани мозга имеются и адреналин и норадреналин. Чрезвычайно низкое содержание катехоламинов в мозговой ткани (0,0002 мг), может быть, в какой-то степени связано с тем, что определение их производили в корковых областях головного мозга, где, согласно литературным данным (Утевский, 1957; Утевский, Бутом, 1947, 1956; Euler, 1956;

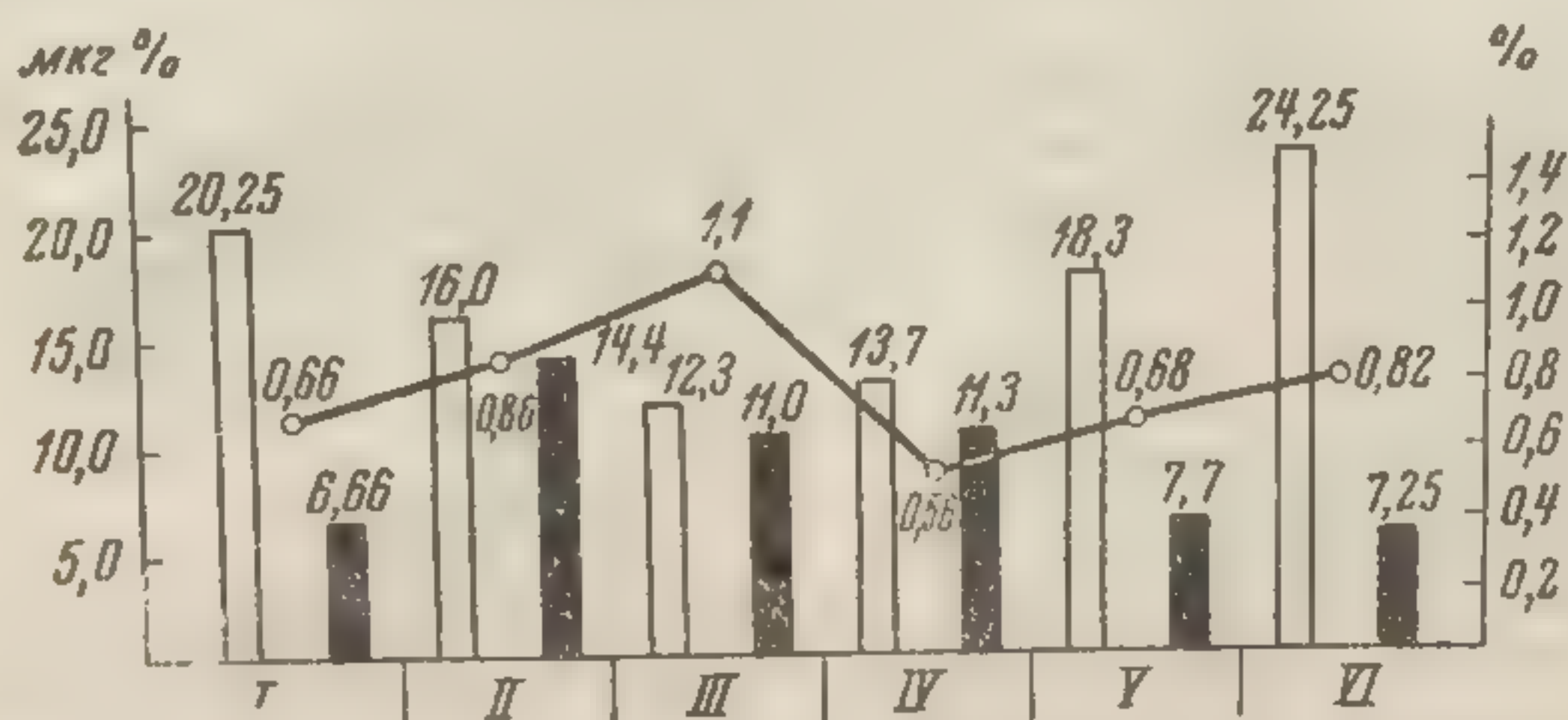


Рис. 1. Изменение содержания катехоламинов в крови собак при глубокой гипотермии (средние данные)

I — до охлаждения; II — в период максимального охлаждения; III — через 15 мин. после остановки сердца; IV — после реперфузии; V — перед согреванием; VI — после согревания. Белые столбики — суммарное содержание катехоламинов (мкг %); черные — содержание дегидроформ (мкг %); сплошная линия — коэффициент специфичности

Vogt, 1954), содержание катехоламинов крайне незначительно. Определить содержание катехоламинов в скелетной мышце нам не удалось как при нормальной температуре, так и в условиях охлаждения. По-видимому, применяемый метод не обладает необходимой чувствительностью, чтобы выявить то незначительное количество катехоламинов, которое имеется в скелетной мышце.

Исследование катехоламинов в крови в условиях глубокой гипотермии проводилось на всех этапах операции.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, введение наркотических средств и анестетиков приводит к увеличению общего содержания катехоламинов в крови. Содержание этих веществ после наркоза достигает 20,25 мкг% при норме 17 мкг%. При этом уменьшение величины КСп до 0,66 указывает на то, что увеличение общего количества катехоламинов происходит в основном за счет норадреналина с одновременным уменьшением содержания адреналина.

При максимальном охлаждении мы наблюдали уменьшение содержания катехоламинов в крови. Еще большее снижение их отмечалось после 15-минутной остановки кровообращения. Это

уменьшение, как можно думать на основании изменений КСп, идет в основном за счет норадреналина. Чрезвычайно интересно отметить, что одновременно с уменьшением количества катехоламинов в крови содержание их дегидроформ при максимальном охлаждении повышалось почти в два раза, что, по-видимому, обусловлено защитной реакцией организма на сбережении запасных форм гормонов, необходимых для нормальных обменных процессов.

После реперфузии охлажденной кровью мы наблюдали некоторое увеличение катехоламинов. Последующее согревание организма животных до температуры 37° вызывало еще большее нарастание катехоламинов в крови, уровень которых превысил исходные величины на 40%. Уже после 15-минутной остановки кровообращения мы отмечали некоторое снижение дегидроформ адреналиноподобных веществ, которое продолжалось и на всех последующих этапах.

Таким образом, на конечных этапах операции нами выявлено определенное соотношение между нарастанием катехоламинов и уменьшением их дегидроформ в крови. Для объяснения этого факта мы сочли для себя возможным присоединиться к мнению Эйлера (1956), Миллера и Бенфея (Millar, Benfey, 1958), Утевского и Бутом (1947) и других, которые считают, что увеличение катехоламинов при одновременном уменьшении их дегидроформ характеризует резкую стимуляцию симпато-адреналовой системы.

Исследования катехоламинов в тканях надпочечников, сердечной мышцы и коре головного мозга, как уже указывалось выше, проводилось только на конечном этапе — после согревания.

Анализ полученных данных показал, что согревание организма животного до температуры 37° , проводимое после глубокого охлаждения и 30-минутной остановки кровообращения, вызывает увеличение суммарного содержания катехоламинов в тканях надпочечников более чем в полтора раза по сравнению с уровнем этих веществ у неохлажденных животных. Наблюдаемое при этом уменьшение величины КСп до 1,6, т. е. более чем на 43%, по сравнению с нормой, указывает, что повышение общего количества катехоламинов в этих условиях идет в основном за счет норадреналина (рис. 2).

Совершенно иная закономерность отмечена нами в отношении изменения этих веществ в сердечной мышце. Нам удалось установить снижение уровня катехоламинов в сердечной мышце после согревания до 0,0008 мг, что более чем в два с половиной раза меньше исходного уровня, причем на фоне уменьшения содержания норадреналина можно было наблюдать некоторое накопление адреналина (рис. 3).

В мозговой ткани мы не смогли выявить значительных изменений в содержании катехоламинов после согревания.

Существенны
форм адреналина
нами также не бы
Таким обра
катехоламинов в
потерни показ
кономерность.
Уровень катех
мальном охлажд
остановки кров

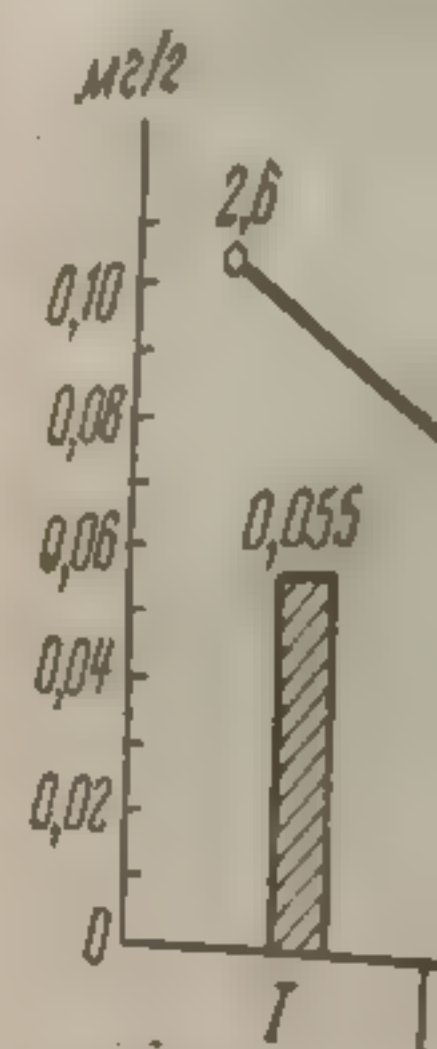


Рис. 2. Изменения катехоламинов в крови собак после глубокого охлаждения и согревания (средние данные).

I — до охлаждения; II — после согревания. Столбики — средние значения катехоламинов; линия — коэффициент.

вью, проводимой, наблюдалось незначительное нарастание катехоламинов. Последующее согревание вызвало нарастание катехоламинов в крови, что свидетельствует о стимуляции симпато-адреналовой системы. Следовательно, катехоламины несут определенную стимулирующую функцию, что обнаружено при исследовании их содержания в крови.

Существенных изменений суммарного содержания дегидроформ адреналиноподобных веществ в тканях указанных органов нами также не было найдено.

Таким образом, проведенные нами исследования содержания катехоламинов в крови и тканях собак в условиях глубокой гипотермии показали, что в изменениях их имеется определенная закономерность.

Уровень катехоламинов в крови резко уменьшался при максимальном охлаждении организма и особенно после 15-минутной остановки кровообращения. После реперфузии охлажденной кро-

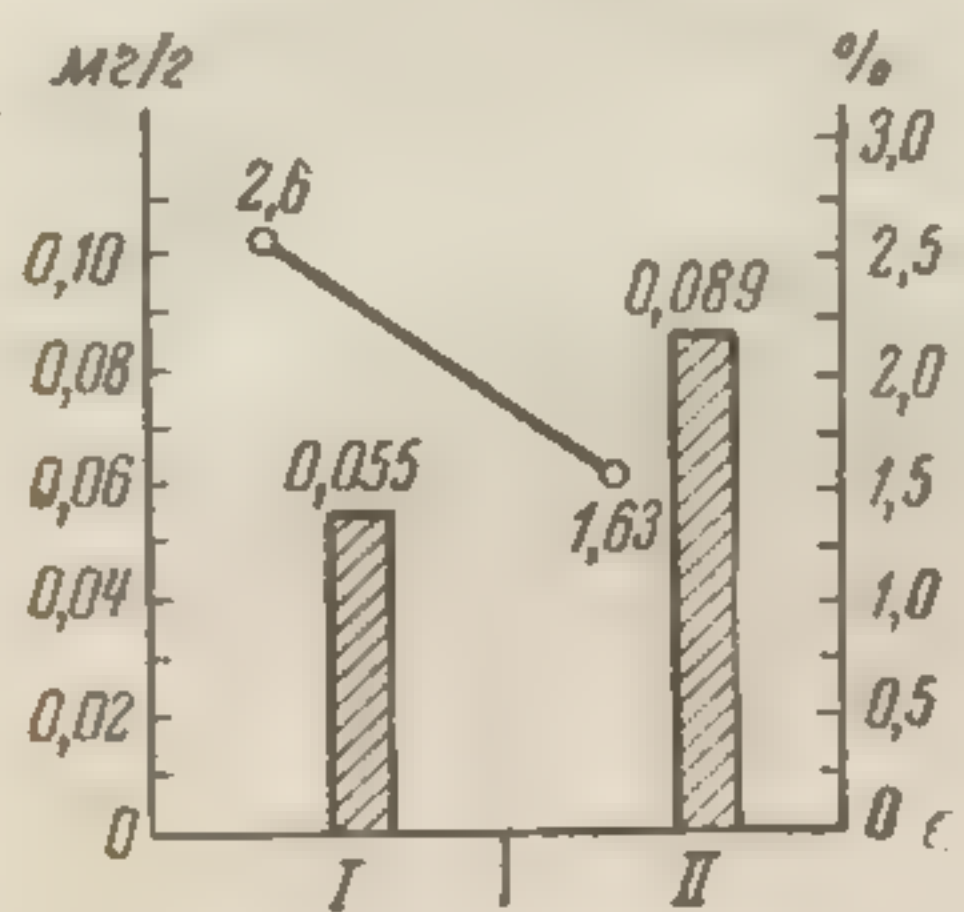


Рис. 2. Изменение содержания катехоламинов в надпочечниках собак после глубокой гипотермии (средние данные)

I — до охлаждения; II — при согревании после глубокой гипотермии. Столбики — суммарное содержание катехоламинов (в мг/г); черная линия — коэффициент специфичности

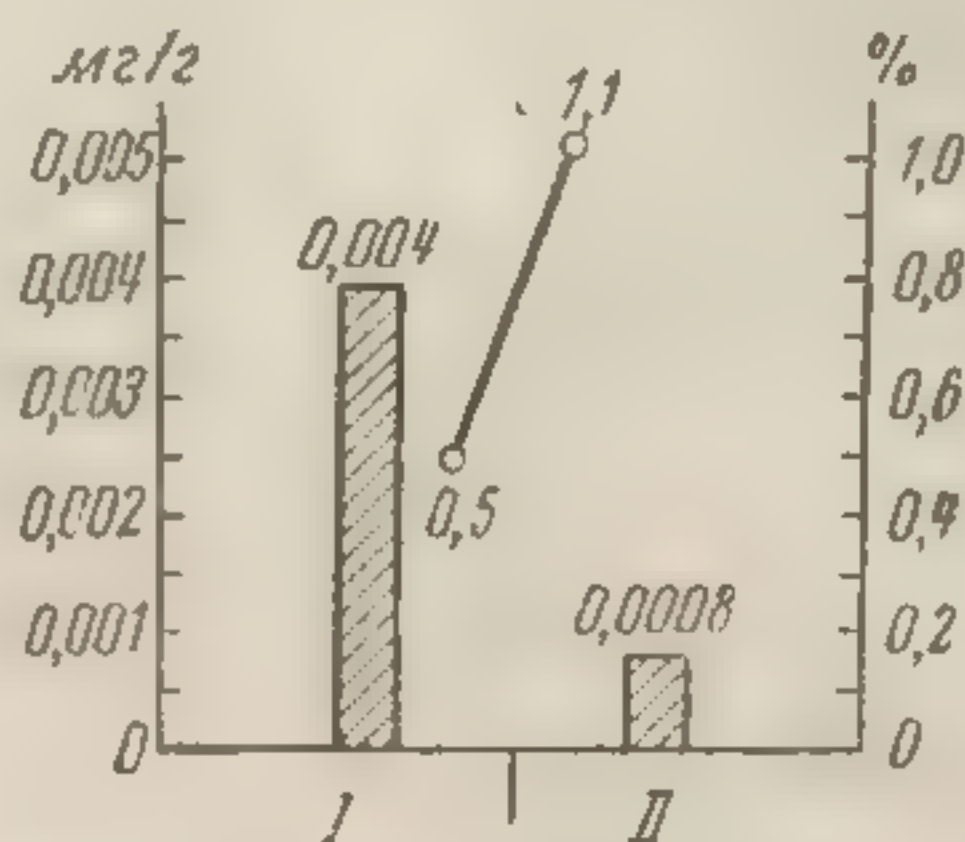


Рис. 3. Изменение содержания катехоламинов в сердечной мышце собак после глубокой гипотермии (средние данные)

Обозначения те же, что и на рис. 2

вью, проводимой после этой остановки кровообращения, наблюдалось незначительное увеличение катехоламинов в крови. Последующее согревание до нормальной температуры тела вызвало нарастание катехоламинов, уровень которых превысил исходные величины на 40%. Это, по-видимому, связано с усилением интенсивности секреции катехоламинов в надпочечниках, о чем свидетельствует найденное нами увеличение их в железе после согревания более чем в 1,5 раза по сравнению с уровнем катехоламинов у неохлажденных животных.

Следовательно, найденные нами изменения со стороны катехоламинов носят обратимый характер, на что указывает увеличение их содержания после согревания животных.

Учитывая, что катехоламины (особенно адреналин) оказывают стимулирующее влияние на окислительные процессы, мы допускаем, что обнаруженное нами уменьшение их в крови при глу-

бокой гипотермии, возможно, в какой-то мере способствует снижению потребности тканей в кислороде. В этой связи мы хотим указать на работу Е. П. Степанян, Е. Л. Геселевич, Р. В. Меркурьевой и др. (1962), в которой было показано, что при параллельном изучении тканевого дыхания и аденозинтрифосфатазной активности у этих животных обнаружено значительное снижение содержания изучаемых веществ во всех исследуемых тканях.

Литература

- Смажнова Н. А. В кн.: Сб. научн. работ ЦНИЛ 2-го МГМИ, т. 1, 1958, стр. 66.
Степанян Е. П., Геселевич Е. Л., Меркурьева Р. В., Поспелова Е. П., Хованская М. Г. Тез. VI научн. сессии Ин-та серд.-сосудистой хирургии АМН СССР. М., 1962, стр. 14.
Утевский А. М. В кн.: Вопросы биохимии нервной системы, 1957, 131.
Утевский А. М. и Бутом М. А. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
Утевский А. И. и Бутом М. А. Биохимия, 1956, 21, 6, 776.
Brown I. G., Cotten M. de V. Federat. Proc., 1956, 15, 405.
Fuler U. S. Noradrenaline, Springfield, Illinois, 1956.
Fischer E. R., Fischer F., Feder E. Y. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1955, 89, 140.
Goodall M. Acta physiol. scand., 1951, 24, Suppl. 85.
Hume D. M., Egdahl R. H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 435.
Millar R. A., Benfey B. G. Brit. J. Anesth., 1958, 30, 4.
Shaw F. H. Biochem. J., 1938, 32, 1, 19.
Shepherd A. M., West G. B. Brit. J. Pharmacol., 1951, 6, 665.
Vogt M. J. Physiol., 1954, 123, 451.
Whitehorn J. J. Biol. Chem., 1935, 108, 633.

Нарушения обмена катехоламинов под влиянием ионизирующей радиации и их значение в лучевой реакции организма

Канд. биол. наук **Б. М. Граевская**,
канд. биол. наук **Р. Н. Щедрина**

Лаборатория радиобиологии и цитологии (зав. — член-корр. АН СССР Н. И. Нуждин)
Ин-та генетики АН СССР (дир. — акад. Т. Д. Лысенко)

За последние годы внимание многочисленных исследователей привлекала к себе проблема роли надпочечников в реакции организма на лучевое воздействие. Детальному изучению при этом подвергся корковый слой надпочечников. Между тем и в мозговом веществе надпочечников под влиянием ионизирующей радиации наступают значительные нарушения, которые могут сущест-

венно влиять на исход лучевого поражения организма (Кулинский, 1959; Goodall, Long, 1959; Кандроп, 1960).

В настоящей работе изучались нарушения обмена катехоламинов, наступающие у мышей под влиянием смертельных доз ионизирующей радиации, и была сделана попытка вскрыть природу реакций, развивающихся в мозговом веществе надпочечников облученного организма, а также исследовать связь уровня катехоламинов с различиями в радиочувствительности животных.

Результаты проведенного исследования показали, что общее облучение мышей в дозе 600 р вызывает изменение содержания катехоламинов в надпочечниках, носящее фазный характер. В течение первых суток происходит снижение суммарного содержания катехоламинов, главным образом за счет свободного адреналина (А). Уровень дегидроадреналина (ДА) при этом значительно повышается. На вторые и восьмые сутки после воздействия наблюдается увеличение суммарного содержания катехоламинов в надпочечниках, уровень А несколько снижается, а количество обратимо-окисленных форм адреналина (ДА) и адреналиноподобных веществ (ДАПВ) резко возрастает, превышая норму приблизительно в семь раз.

После облучения мышей в дозе 2000 р содержание катехоламинов (и особенно свободного А) в тканях надпочечников неуклонно падает. Уровень ДА вплоть до момента гибели животных (третьи — четвертые сутки после облучения) остается высоким.

Облучение животных в дозах 600 и 2000 р ведет к постепенному падению уровня катехоламинов в крови и печени. Обращает на себя внимание появление заметных количеств свободного А.

Анализ гистохимических препаратов мозгового слоя надпочечников показал, что после облучения животных в дозе 600 р наблюдается постепенное уменьшение числа клеток, продуцирующих А. Количество клеток, секретирующих норадреналин (НА), в течение первых восьми суток после облучения существенно не меняется. Это совпадает с биохимическими данными, которые также обнаруживают относительно небольшие изменения во фракции адреналиноподобных веществ (АПВ).

Каков же механизм описанных нарушений? Было обнаружено, что снижение содержания свободного А в надпочечниках возникает как в результате их непосредственного поражения, так и в результате влияния со стороны других облученных частей организма, вследствие этого эффект оказывается наибольшим при общем облучении животного. Подъем уровня ДА в надпочечниках, достаточно отчетливо выраженный как в облученных, так и в экранированных железах, по-видимому, прежде всего, определяется дистанционными влияниями. В силу того, что уровень ДАПВ резко повышается только у тотально облученных живот-

ных и не изменяется при локальном облучении надпочечников, можно предположить, что эти изменения зависят в какой-то мере и от дистанционных воздействий.

На хроматограммах экстрактов надпочечников животных, облученных в дозе 600 р, начиная со вторых-четвертых суток после воздействия, обнаруживаются дополнительные третьи, а иногда и четвертые, пятна, которые указывают на появление более низкополимерных промежуточных соединений адреналового обмена. Скорее всего, они представляют собой обратимо-окисленную форму А и АПВ, что подтверждается результатами биохимических исследований, обнаруживших накопление в надпочечниках после облучения значительных количеств ДА и ДАПВ.

По мнению некоторых исследователей, снижение количества катехоламинов в надпочечниках под влиянием облучения не является следствием нарушения их биосинтеза, а результатом усиленного выброса в ответ на возросшие потребности организма (Goodall, Long, 1959).

Наши исследования показали, что снижение содержания свободного А под влиянием облучения сопровождается увеличением количества ДА в надпочечниках и, наоборот, увеличение А — соответствующим уменьшением количества ДА; радиационное воздействие вызывает накопление в надпочечниках низкополимерных промежуточных соединений адреналового обмена. Снижение уровня свободного А в надпочечниках под влиянием облучения вызывается как непосредственным воздействием радиации на железы, так и дистанционными влияниями. Можно полагать, что механизм дистанционного влияния радиации заключается в обратном переходе А в ДА и связан с изменениями под влиянием облучения концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках (Betz, 1955; Боженко, 1957). Снижение содержания свободного А в результате непосредственного воздействия радиации на железы с достаточным основанием может объясняться нарушением его синтеза.

Учитывая значение гормонов мозгового слоя надпочечников в регуляции углеводного обмена животных, а также тот факт, что радиация существенно меняет содержание и соотношение продуктов обмена катехоламинов в надпочечниках и других тканях млекопитающих, мы попытались сопоставить динамику изменений уровня углеводов под влиянием радиации со сдвигами в адреналовом обмене.

При дозах радиации в 600 р и 2000 р увеличение количества суммарного А в надпочечниках сопровождалось снижением уровня гликогена в ткани печени и, наоборот, падение концентрации А шло параллельно с повышением содержания гликогена в печени.

Таким образом, возникающая в результате облучения животного динамика изменений содержания гликогена в ткани печени

в значительной мере
холоминов в надпочечниках
Поскольку реакция
воздействие весьма
чечников способны
животных, представ
катехоламинов в на
по своей радиочувст

В опыт были взя
BALB_c, С₃H и нели
ка Крюково, разли
LD 50/30 соответств

Сопоставление у
никах мышей указав
зволюло обнаружит
исследованных чист
действию радиации
держанием катехола
дает дополнительну
представления о би
линий одного вида,
ности. Отмеченный
сделать заключение
ности с уровнем инк
ников, но все же де
адреналовый обмен,
ции организма, тем
делении восприятия
ции на него.

Боженко Л. В. Мед.
Кандрор В. И. Физи
Кулинский В. И. В
Харьков, 1959, стр.
Betz F. H. Contributio
diation totale de l'or
Goodall M., Long

в значительной мере связана с изменениями содержания катехоламинов в надпочечниках.

Поскольку реакция адреналовой системы на радиационное воздействие весьма отчетлива, а гормоны мозгового слоя надпочечников способны существенно изменять радиочувствительность животных, представлялось интересным сопоставить содержание катехоламинов в надпочечниках линий мышей, различающихся по своей радиочувствительности.

В опыт были взяты самцы линий мышей СС₅₇-коричневые, BALB_c, С₃H и нелинейная популяция белых мышей из питомника Крюково, различающихся по своей радиочувствительности. LD 50/30 соответственно была: 536, 442, 457, 563 p.

Сопоставление уровня содержания катехоламинов в надпочечниках мышей указанных линий с их радиочувствительностью позволило обнаружить между ними известный параллелизм. Из исследованных чистых линий мышей наиболее резистентными к действию радиации оказались животные с наиболее высоким содержанием катехоламинов в надпочечниках. Это обстоятельство дает дополнительную характеристику и конкретизирует наши представления о биохимических особенностях животных разных линий одного вида, различающихся по своей радиочувствительности. Отмеченный параллелизм, хотя пока еще и не позволяет сделать заключение о непосредственной связи радиочувствительности с уровнем инкреторной функции мозгового слоя надпочечников, но все же делает возможным предположение о том, что адреналовый обмен, играющий важную роль в процессах адаптации организма, тем или иным путем принимает участие в определении восприятия организмом лучевого воздействия в реакции на него.

Л и т е р а т у р а

- Боженко Л. В. Мед. радиология, 1957, 2, 4, 44.
Кандрор В. И. Физиол. ж., 1960, 46, 6.
Кулинский В. И. В сб.: Ранние механизмы лучевых поражений. Тез. докл. Харьков, 1959, стр. 19.
Betz F. H. Contribution à l'étude du syndrome endocrin, provoque par l'irradiation totale de l'organisme. Liege, 1955.
Goodall M., Long M. Amer. J. Physiol., 1959, 197, 1263.

Изменение содержания адреналиноподобных веществ в крови собак при развитии острой и подострой лучевой болезни

Аспирант *Н. Е. Кузнецова*

Радиобиологическая лаборатория (зав. — доктор мед. наук И. Н. Молоков)
Института неврологии АМН СССР (дир. — действ. член АМН СССР
проф. Н. В. Коновалов)

Обмен катехоламинов при лучевой болезни изучен еще недостаточно, несмотря на то, что за последние годы в этом направлении выполнен ряд исследований (Маслова, 1959; Ушаков, 1958; Кулинский, 1961; Граевская, Щедрина, 1962; Goodal, Long, 1959, и др.).

Нами в 1955—1958 гг. были проведены исследования комплекса нейро-гуморальных веществ крови собак (в том числе и адреналиноподобных веществ — АПВ) при развитии хронической лучевой болезни, вызываемой ежедневным общим облучением относительно малыми дозами ионизирующей радиации (15 *p*). В этих опытах было установлено, что в крови собак на определенных стадиях хронической лучевой болезни (в стадии первичных реакций и в стадии выраженных клинических явлений) повышается содержание АПВ (Кузнецова, 1957, 1960; Молоков, Кузнецова и др., 1958, 1960).

В настоящей работе исследовалось содержание АПВ крови у 14 собак в норме и при лучевой болезни, вызываемой однократным общим рентгеновским облучением в летальных (600 *p*) и сублетальных (300 *p*) дозах.

Методика. Облучение проводилось при помощи двух аппаратов РУМ-3 при следующих условиях: напряжение 180 *кв*; сила тока 15 *mA*; фильтр 0,5 *мм* *Сu* и 1 *мм* *Al*, мощность дозы 7 *p/мин*. Содержание АПВ определялось адсорбционно-колориметрическим методом Шоу-Утевского. При оценке результатов учитывался коэффициент специфичности (КСп), позволяющий в определенной степени судить об относительном содержании неокисленного адреналина (А) и других АПВ. Определение обратимо-окисленных форм дегидроадреналина (ДА) и дегидрохромогенов (ДАПВ) проводили по модификации А. М. Утевского и М. Л. Бутом (1947).

Для определения исходного фона содержания АПВ у каждой собаки до облучения проводилось 4—8 исследований крови. После облучения исследования АПВ проводили через 30 мин., 2,5—3, 5—6 и 24 часа, а затем через один-два дня до летального исхода (600 *p*) или периода восстановления (300 *p*). Полученные результаты обрабатывались статистически.

Как показывают наши исследования, содержание АПВ в крови здоровых необлученных собак ■ наших опытах находилось в пределах от 0 до 17 мкг% (в среднем $6,0 \pm 2,9$ мкг%), КСп колебался ■ пределах от 0,3 до 2,4% (в среднем $1,1 \pm 0,37\%$), содержание А — от 0 до 12 мкг% (в среднем $1,2 \pm 1,48$ мкг%), а содержание дегидроформ колебалось в пределах от 0 до 7 мкг% (в среднем $2,0 \pm 1,9$ мкг%). Таким образом, в АПВ преобладали необратимо-окисленные продукты окисления адреналина, содержание неокисленного А ■ его обратимо-окисленных форм было очень низким.

При облучении собак в дозе 600 р, вызывающей острую лучевую болезнь с гибелью животных на 12—24-е сутки, в крови наблюдались следующие изменения ■ содержании и соотношении отдельных фракций АПВ: 1) В первые часы (30 мин. и 2,5—3 часа) после облучения у большинства облученных собак отмечалось повышенное содержание АПВ, одновременно увеличивался КСп до 1,3—2,1, т. е. повышалось относительное содержание неокисленного А во фракции АПВ; содержание ДА и ДАПВ ■ первые часы после облучения было ниже исходного фона (рис. 1). 2) К концу первых — началу вторых суток общее состояние собак улучшалось, наступала стадия относительного клинического благополучия. У большинства собак (у пяти из шести обследованных) ■ это время содержание АПВ ■ крови падало ниже исходных величин с одновременным падением КСп у всех собак до 0,4—1,0, т. е. неокисленный А во фракции АПВ не содержался. В то же время содержание ДА повышалось у большинства собак, адреналин превращался в обратимо-окисленную форму — ДА. Содержание ДАПВ оставалось ■ пределах исходного фона. 3) На 3—8-е сутки после облучения, ■ стадии выраженных клинических явлений, содержание АПВ оставалось в пределах исходного фона или было ниже его; КСп ■ эти сроки повышался до исходных величин и выше, что свидетельствовало о появлении неокисленного адреналина. Содержание ДА падало ниже исходного, ДАПВ — снижалось до нуля. 4) На 8—15-е сутки после облучения ■ терминальной стадии у всех обследованных собак содержание АПВ оставалось ниже величин исходного фона. КСп при этом был в пределах нормы. Содержание ДА и ДАПВ у большинства собак было снижено.

Изменения ■ содержании и соотношении фракций АПВ ■ крови собак, облученных рентгеновыми лучами в сублетальной дозе (300 р) (подострое течение болезни), носили несколько иной характер (рис. 2): 1) В первые часы после облучения, ■ стадии первичных явлений, так же как и при облучении 600 р, было найдено повышение содержания АПВ крови у большинства собак, однако КСп при этом оставался в пределах исходного фона, т. е. содержание неокисленного А в первые часы после облучения не изменялось, но содержание ДА — первого продукта окис-

ления А — в это время повышалось. Уровень же ДАПВ не превышал исходного уровня и даже был понижен. 2) К концу первых суток содержание АПВ снижалось до исходных величин, КСп оставался в пределах нормы, содержание ДА и ДАПВ снижалось до нуля. 3) На 3—7-е сутки содержание АПВ у большинства собак было повышенным, КСп при этом также значительно

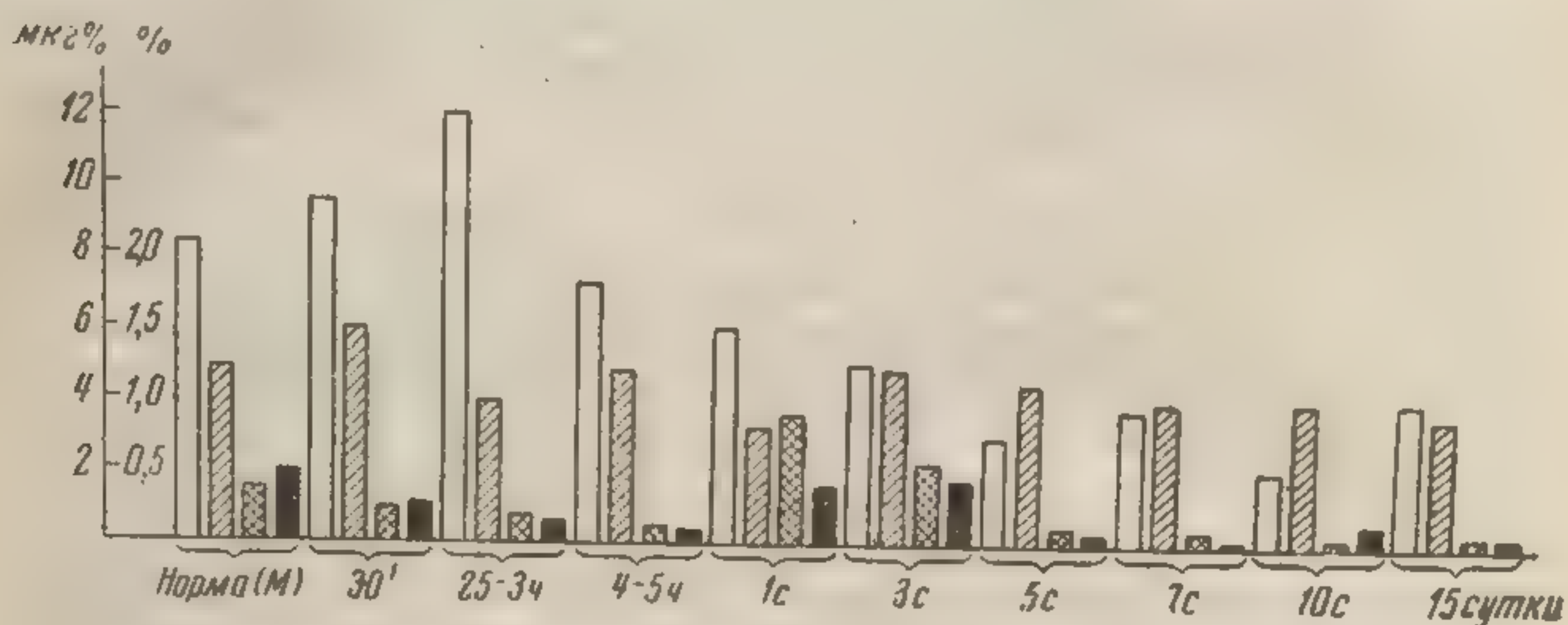


Рис. 1. Изменения содержания и соотношения фракций АПВ в крови собак при рентгеновском облучении в дозе 600 р (средние данные)

Белые столбики — адреналиноподобные вещества (мкг %); ■ крестом штриховкой — коэффициент специфичности; ■ крестообразной штриховкой — дегидроадреналин (мкг %); черные столбики — дегидроадреналиноподобные вещества (мкг %). Абсцисса — время после облучения

повышался (до 2—7,5), т. е. содержание неокисленного А возрастало. Одновременно у большинства собак повышался уровень ДА, у части — ДАПВ. 4) С 7 по 21-е сутки после облучения содержание АПВ у большинства собак возвращалось к исходным величинам, КСп также снижался до исходного уровня, содержание ДА и ДАПВ падало ниже исходных величин.

5) Начиная с 21—33 суток после облучения у большинства собак уровень АПВ значительно повышался с одновременным увеличением КСп. Содержание ДА и ДАПВ также повышалось. Такая стимуляция симпато-адреналовой системы возникала в начале стадии восстановления и наблюдалась до 77, 84 суток после облучения. В более поздние сроки (133-е сутки) происходила нормализация в содержании фракций АПВ.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. В ранние сроки после облучения в летальных (600 р) и сублетальных дозах (300 р) наступала стимуляция симпато-адреналовой системы организма.

2. При облучении в дозе 600 р в последующие сроки вплоть до летального исхода соотношение фракций АПВ не изменялось и содержание их не повышалось, а часто даже падало ниже

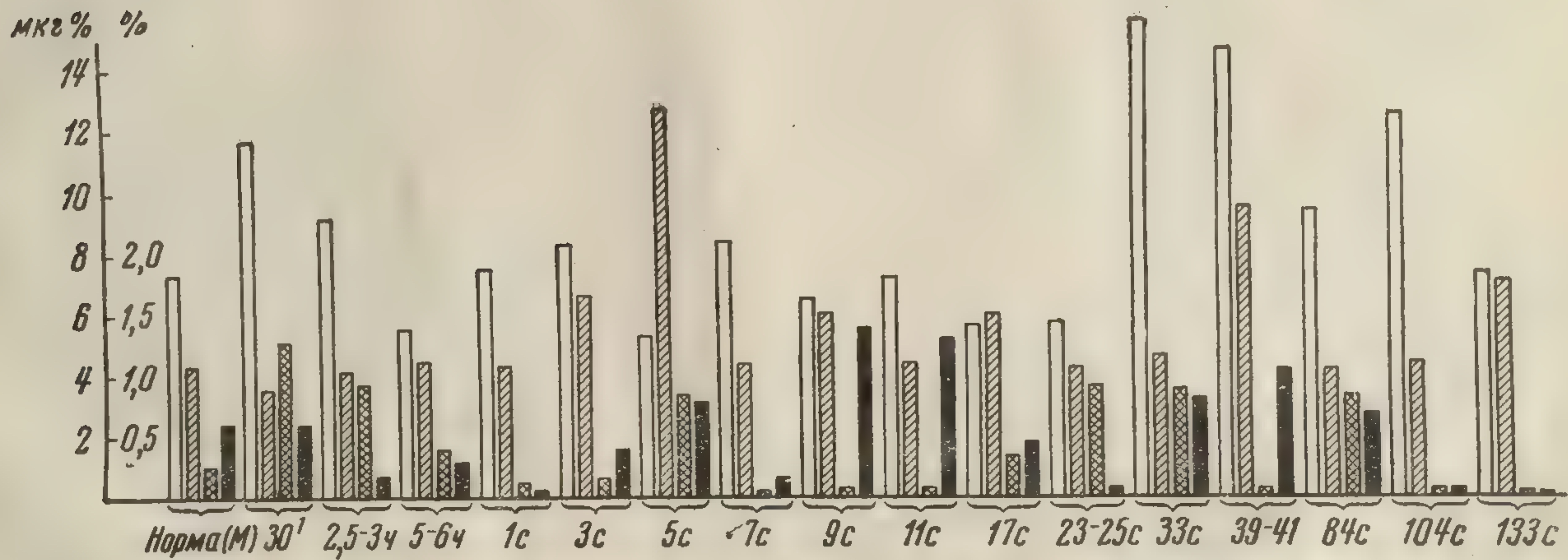


рис. 2. Изменения в содержании и соотношении фракций АПВ в крови собак при рентгеновском облучении в дозе 300 р (средние данные)

Обозначения те же, что и на рис. 1

исходного уровня, что может быть оценено как истощение симпатго-адреналовой системы.

3. При облучении в дозе 300 p в начале стадии восстановления происходила повторная стимуляция симпатго-адреналовой системы, которая, по-видимому, является необходимым компонентом восстановительных процессов у выживающих собак.

Л и т е р а т у р а

- Граевская Б. М. и Щедрина Р. Н. Радиобиология, 1962, 2, 54.
Кулинский В. И. Изменения обмена катехоламинов при острой лучевой болезни в эксперименте. Автореф. канд. дисс. Харьков, 1961.
Кузнецова Н. Е. Тез. докл. научн. конф. по проблеме: «Патогенез, клиника, терапия и профилактика лучевой болезни». Л., 1957, стр. 6.
Кузнецова Н. Е. Медицинская радиология, 1960, 5, 9, стр. 3.
Молоков И. Н., Кузнецова Н. Е., Ханин А. Г., Яруллин Х. Х. В сб.: Ранние механизмы лучевых поражений. Тез. докладов, Харьков, 1958, стр. 72.
Молоков И. Н., Кузнецова Н. Е., Ханин А. Г., Яруллин Х. Х. В кн.: Медицинская радиология. Труды Всесоюзного Научно-технич. конф. по применению радиоакт. и стаб. изотоп. и излуч. в нар. хоз. и науке. М., Медгиз, 1960, стр. 158.
Маслова А. Ф. К вопросу об изменении содержания адренэргических веществ после облучения. Автореф. канд. дисс. М., 1959.
Утевский А. М., Бутом М. А. Биохимия, 1947, 12, 5.
Ушаков А. С. Влияние общего рентгеновского облучения на содержание адреналина и норадреналина в надпочечниках животных. Автореф. канд. дисс. Л., 1958.
Goodall M., Long M. Amer. J. Physiol., 1959, 197, 1265.

Особенности действия адреналина на организм животных при введении в опухоль

Канд. мед. наук **А. Х. Коган**, студенты **М. Р. Личиницер**,
В. В. Чурюканов

Кафедра патологической физиологии (зав. — засл. деятель науки РСФСР, проф. С. М. Павленко) 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И. М. Сеченова

Поводом для проведения настоящего исследования послужило предположение, выдвинутое одним из авторов (А. Х. Коган), об изменении действия биологически активных веществ на организм животных при введении их в опухолевую ткань, поскольку последняя представляет собой отличную от нормальных тканей биохимическую и физико-химическую среду.

Для проверки этого предположения были проведены опыты с введением адреналина в опухоль и нормальные ткани (подкож-

но и внутрибрюшинно). Опыты поставлены на зрелых белых крысах. В качестве экспериментальных опухолей использовались саркомы штаммов Иенсена-Клон, Иенсена и индуцированная поливинилхлоридом; брались животные с опухолями больших размеров. Адреналин вводился в дозах, вызывающих отек легкого (1 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса). Для изучения влияния на сердечный ритм использовались малые дозы адреналина (0,1 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса). Тестами являлись: 1) продолжительность жизни животных, 2) развитие судорог, 3) легочно-соматический коэффициент, характеризующий интенсивность вызываемого адреналином отека легких, 4) сердечный ритм по электрокардиограмме.

Полученные результаты свидетельствуют, что имеются существенные, статистически достоверные отличия в действии адреналина при введении в опухоль по сравнению с подкожным и внутрибрюшинным введением как животным с опухолями, так и интактным (табл. 1 и 2). Как видно из таблиц, при введении адреналина в опухоль животные погибали через 1,8—14 мин. (в среднем через 5 мин. 30 сек.), при внутрибрюшинном введении крысы с экспериментальными опухолями погибали через 8—18 мин. (в среднем 15 мин.), а интактные крысы — через 6—15 мин. (в среднем 12 мин.).

При подкожном введении адреналина крысы с опухолями погибали через 17—35 мин. (в среднем 23 мин.), а интактные крысы — через 15—18 часов (в среднем через 16 часов).

При введении адреналина в опухоль, в противоположность реакции на подкожное и внутрибрюшинное введение адреналина, как правило, не наблюдалось развития судорог. Отмечалась резко выраженная прогрессирующая адинамия.

При введении малых доз адреналина в опухоль, в противоположность внутрибрюшинному и подкожному введению, наблюдалась сравнительно выраженная брадикардия (25 опытов).

Различие в действии адреналина при введении его в опухоль животным с опухолями и при интраперитонеальном введении интактным животным можно было бы отнести к различию в исходной реактивности между животными с опухолями и интактными.

Однако такое объяснение безусловно непригодно при сравнении отличий действия адреналина при введении его в опухоль и в брюшную полость одной и той же группе животных с опухолями, поскольку реактивность у этих животных (имевших один и тот же патологический процесс — опухоль) была примерно одинаковой. Иное действие адреналина при введении в опухоль у этих животных нельзя было также отнести к индивидуальным колебаниям реактивности случайно подобранных экспериментальных животных, поскольку различия были статистически достоверными ($p = 0,001$).

Сводные результаты опытов с введением адреналина

Животные	Место введения адреналина	Количество животных	Время гибели от момента введения адреналина, мин.					
			M	m	σ	t	p	пределы колебаний
Крысы с опухолями	В брюшную полость	20	M ₁ 15	m ₁ 0,85	σ_1 3,4	$t_1 = \frac{M_1 - M_3}{\sqrt{m_1^2 + m_3^2}} = 9,1$	P ₁ = 0,001	8—18
	Под кожу	17	M ₂ 23	m ₂ 1,2	σ_2 5,2	$t_2 = \frac{M_2 - M_3}{\sqrt{m_2^2 + m_3^2}} = 14$	P ₂ = 0,001	17—35
	В опухоль	40	M ₃ 5,5	m ₃ 0,27	σ_3 1,6	$t_3 = \frac{M_4 - M_3}{\sqrt{m_4^2 + m_3^2}} = 7,1$	P ₃ = 0,001	1,8—14
Крысы интактные	В брюшную полость	18	M ₄ 12	m ₄ 0,7	σ_4 2,6	$t_4 = \frac{M_5 - M_3}{\sqrt{m_5^2 + m_3^2}} = 13,2$	P ₄ = 0,001	6—15
	Под кожу	13	M ₅ 960 (16 ч.)	m ₅ 72 (1,2 ч.)	σ_5 (2,1 ч.)	$t_5 = \frac{M_5 - M_2}{\sqrt{m_5^2 + m_2^2}} = 12,8$	P ₅ = 0,001	900—1080 (15—18 ч.)
						$t_6 = \frac{M_1 - M_4}{\sqrt{m_1^2 + m_4^2}} = 2,5$	P ₆ = 0,02	

* Введение равного объема физиологического раствора в опухоль, под кожу или в

(1 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса животных *)

Легочно-соматический коэффициент, %						Судороги
M	m	σ	t	p	Пределы колебаний	
M ₁ 1,3	m ₁ 0,06	σ_1 0,25	$t_1 = \frac{M_1 - M_3}{\sqrt{m_1^2 + m_3^2}} = 0$	—	0,9—1,6	++++
M ₂ 1,8	m ₂ 0,06	σ_2 0,24	$t_2 = \frac{M_2 - M_3}{\sqrt{m_2^2 + m_3^2}} = 7$	P ₂ = 0,001	1,2—2,1	+++
M ₃ 1,3	m ₃ 0,04	σ_3 0,26	$t_3 = \frac{M_4 - M_3}{\sqrt{m_4^2 + m_3^2}} = 7$	P ₃ = 0,001	1,2—2,4	—
M ₄ 1,8	m ₄ 0,06	σ_4 0,2	$t_4 = \frac{M_5 - M_3}{\sqrt{m_5^2 + m_3^2}} = 10$	P ₄ = 0,001	1,5—2,1	++++
M ₅ 0,7	m ₅ 0,04	σ_5 0,11	$t_5 = \frac{M_5 - M_2}{\sqrt{m_5^2 + m_2^2}} = 15,7$	P ₅ = 0,001	0,6—0,9	+-
			$t_6 = \frac{M_4 - M_1}{\sqrt{m_4^2 + m_1^2}} = 5,8$	P ₆ = 0,001		

брюшную полость отека не вызывало.

Сводные результаты опытов с введением адреналина

Животные	Место введения адреналина	Количество животных	Время гибели от момента введения адреналина, мин.						
			M	m	σ	t	p	пределы колебаний	
Крысы с опухолями	В брюшную полость	20	M ₁ 15	m ₁ 0,85	σ_1 3,4	$t_1 = \frac{M_1 - M_3}{\sqrt{m_1^2 + m_3^2}} = 9,1$	P ₁ = 0,001	8—18	
	Под кожу	17	M ₂ 23	m ₂ 1,2	σ_2 5,2	$t_2 = \frac{M_2 - M_3}{\sqrt{m_2^2 + m_3^2}} = 14$	P ₂ = 0,001	17—35	
	В опухоль	40	M ₃ 5,5	m ₃ 0,27	σ_3 1,6	$t_3 = \frac{M_4 - M_3}{\sqrt{m_4^2 + m_3^2}} = 7,1$	P ₃ = 0,001	1,8—14	
Крысы intactные	В брюшную полость	18	M ₄ 12	m ₄ 0,7	σ_4 2,6	$t_4 = \frac{M_5 - M_3}{\sqrt{m_5^2 + m_3^2}} = 13,2$	P ₄ = 0,001	6—15	
	Под кожу	13	M ₅ 960 (16 ч.)	m ₅ 72 (1,2 ч.)	σ_5 (2,1 ч.)	$t_5 = \frac{M_5 - M_2}{\sqrt{m_5^2 + m_2^2}} = 12,8$	P ₅ = 0,001	900—1080 (15—18 ч.)	
						$t_6 = \frac{M_1 - M_4}{\sqrt{m_1^2 + m_4^2}} = 2,5$	P ₆ = 0,02		

* Введение равного объема физиологического раствора в опухоль, под кожу или ■

(1 мл 0,1%-ного раствора)

M	m	σ
M ₁ 1,3	m ₁ 0,06	σ_1 0,1
M ₂ 1,8	m ₂ 0,06	σ_2 0,2
M ₃ 1,3	m ₃ 0,04	σ_3 0,2
M ₄ 1,8	m ₄ 0,06	σ_4 0,2
M ₅ 0,7	m ₅ 0,04	σ_5 0,11

брюшную полость отека не вызв

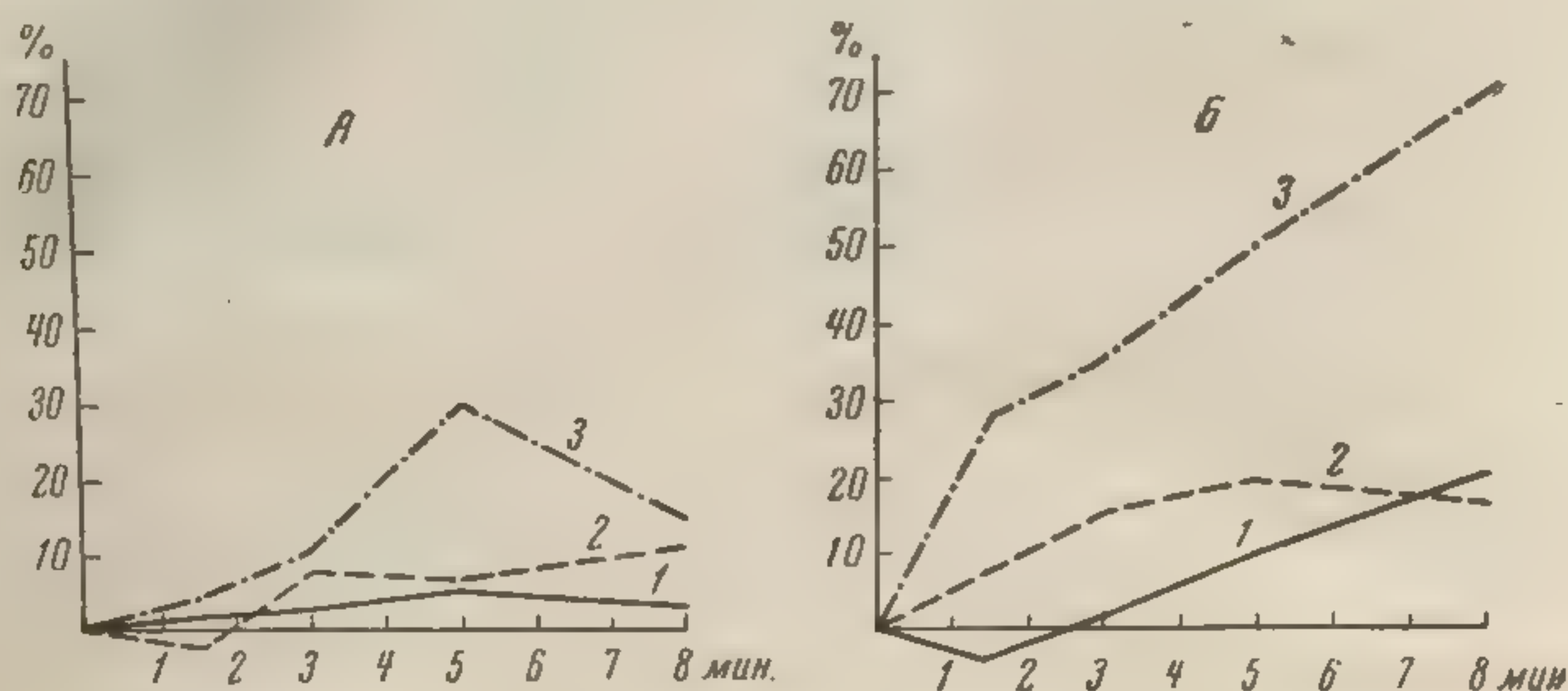
Таблица 1

(1 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса животных *)

Легочно-соматический коэффициент, %						Судороги
M	m	σ	t	p	Пределы колебаний	
M_1 1,3	m_1 0,06	σ_1 0,25	$t_1 = \frac{M_1 - M_3}{\sqrt{m_1^2 + m_3^2}} = 0$	—	0,9—1,6	++++
M_2 1,8	m_2 0,06	σ_2 0,24	$t_2 = \frac{M_2 - M_3}{\sqrt{m_2^2 + m_3^2}} = 7$	$P_2 = 0,001$	1,2—2,1	+++
M_3 1,3	m_3 0,04	σ_3 0,26	$t_3 = \frac{M_4 - M_3}{\sqrt{m_4^2 + m_3^2}} = 7$	$P_3 = 0,001$	1,2—2,4	—
M_4 1,8	m_4 0,06	σ_4 0,2	$t_4 = \frac{M_5 - M_3}{\sqrt{m_5^2 + m_3^2}} = 10$	$P_4 = 0,001$	1,5—2,1	++++
M_5 0,7	m_5 0,04	σ_5 0,11	$t_5 = \frac{M_5 - M_2}{\sqrt{m_5^2 + m_2^2}} = 15,7$	$P_5 = 0,001$	0,6—0,9	+-
			$t_6 = \frac{M_4 - M_1}{\sqrt{m_4^2 + m_1^2}} = 5,8$	$P_6 = 0,001$		

брюшную полость отека не вызывало.

Среди перечисленных различий в действии адреналина, введенного в опухоль, имеется одно, явно указывающее на возможную решающую роль в генезе наблюдаемого эффекта более интенсивного всасывания адреналина в опухоли. Имеется в виду более быстрая гибель животных при введении адреналина в опухоль.



Изменение уровня сахара крови ($\text{в } \%$) при введении адреналина

А — введение 0,1 мл 0,1%-ного раствора адреналина на 100 г веса животных; Б — введение 0,2 мл 0,1%-ного раствора адреналина на 100 г веса животных. 1 — введение адреналина в опухоль; 2 — введение адреналина в брюшную полость животным с опухолями; 3 — введение адреналина в брюшную полость intactным животным

Для выяснения этого вопроса на животных с опухолями и intactных крысах были поставлены опыты, в которых сравнивался гипергликемический эффект небольших доз адреналина (0,1—0,2 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса животных) при введении в опухоль (23 опыта) и в брюшную полость (40 опытов). При этом предполагалось, что если действительно в генезе изменения действия адреналина, введенного в опухоль, решающее значение имеет более интенсивное всасывание в опухолевой ткани, то адреналин при введении в опухоль должен оказывать более быстрый и выраженный гипергликемический эффект, чем при внутрибрюшинном введении как у животных с опухолями, так и у intactных. Между тем опыты, проведенные в нашей лаборатории М. Андриановой, показали, что адреналин, введенный в опухолевую ткань, оказывал такой же или даже более слабый гипергликемический эффект, чем адреналин, введенный в брюшную полость. Иллюстрацией к этим данным являются сахарные кривые, представленные на графике (см. рисунок). Против исключительной и решающей роли более интенсивного всасывания в генезе измененного действия интратуморально введенного адреналина свидетельствует, в известной мере, и то обстоятельство, что некоторые проявления иного действия (отсутствие судорог)

Различия
Животные
Крысы с опухолями
Крысы intactные
В
В
* Доза адреналина
** Доза адреналина
сохранялись
ческий коэффициент
брюшную полость
Для проверки
роли в наблюдении
Сходство и различия
Полученные
Мышечная адипонектин
Судороги *
Отек легких *
Повышение сахара
Брадикардия **
* Доза адреналина
** Доза адреналина

Таблица 2

Различия действия обычного адреналина в зависимости от места введения

Животные	Место введения	Мышечная адинамия *	Судороги **	Отек легких *	Гипергликемия **	Брадикардия **
Крысы с опухолями	В опухоль	+++++	—	+++	+-	+++
	Внутрибрюшинно	++	+++++	+++	+	+-
	Подкожно	+	+++	++	Не исследовано	
Крысы intactные	Внутрибрюшинно	++	+++++	+++	+++	+-
	Подкожно	Смерть через 15—18 часов без выраженного отека легких				

* Доза адреналина 1 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса животного.

** Доза адреналина 0,1—0,2 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса животного.

сохранялись, когда сроки гибели животных и легочно-соматический коэффициент после введения адреналина в опухоль и в брюшную полость совпадали.

Для предварительной проверки предположения о возможной роли ■ наблюдаемом явлении необычного (по количеству или

Таблица 3

Сходство действия обычного адреналина при введении в опухоль и разрушенного адреналина при введении в брюшную полость

Полученный эффект	Обычный адреналин внутрибрюшинно животным с опухолями	Обычный адреналин в опухоль	Разрушенный адреналин внутрибрюшинно животным с опухолями и intactным крысам
Мышечная адинамия **	++	+++++	+++
Судороги *	+++++	—	—
Отек легких *	+++	+++	++
Повышение сахара крови **	+	+-	—
Брадикардия **	+-	+++	++

* Доза адреналина — 1 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса животных.

** Доза адреналина — 0,1—0,2 мл 0,1%-ного раствора на 100 г веса животных.

качеству) образования в опухолях метаболитов адреналина были поставлены специальные опыты; в них сравнивалось действие обычного, интактного адреналина при введении его в опухоль с действием адреналина, разрушенного окислением перекисью водорода (10 мл 0,1%-ного раствора адреналина + 1 мл 6%-ного раствора перекиси водорода) и кипячением (в водяной бане в течение одного часа), при введении его внутрибрюшинно как животным с опухолями, так и интактным крысам. Разрушенный адреналин вводился в дозе 4 мл на 100 г веса десяти животным. В контрольных опытах (9) вместо разрушенного адреналина вводился физиологический раствор или физиологический раствор с перекисью водорода (предварительно кипяченые) в тех же количествах.

Результаты опытов (табл. 3) свидетельствуют о наличии известного сходства в действии, оказываемом разрушенным адреналином при введении в брюшную полость, и обычным адреналином при введении его в опухоль. Как и обычный адреналин при введении в опухоль, так и разрушенный адреналин при введении в брюшную полость вызывают: 1) развитие отека легких, как правило, без сопутствующих судорог, 2) резко выраженную мышечную адинамию, 3) брадикардию.

В контрольных опытах отек легких и другие явления не отмечались. Специально проведенные эксперименты показали, что разрушенный адреналин сохраняет известную прессорную активность, равную 5—10% активности обычного адреналина. Доза обычного адреналина с такой прессорной активностью (5 опытов) отека легких не вызывает.

Таким образом, суммируя полученные данные, мы не только находим подтверждение выдвинутой гипотезе об изменении действия биологически активных веществ, в частности адреналина, при введении их в опухолевую ткань, но и получаем некоторое основание думать, что это обусловлено особенностями их обмена в опухолях.

Дополнительный анализ полученных данных свидетельствует также о значительном различии в действии адреналина при введении его в нормальные ткани животных с опухолями по сравнению с действием при введении адреналина в эти ткани интактным крысам (табл. 1 и 2). Так, например, подкожное введение адреналина животным с опухолями вызывало выраженный отек легких, приводивший к гибели через $23 \pm 1,2$ мин; напротив, интактные животные в аналогичных опытах погибали лишь через 15—18 часов и без выраженного отека легких. Вместе с тем внутрибрюшинное введение адреналина вызывало более значительный отек легких и более скорую гибель интактных животных, чем животных с опухолями.

Результаты исследования, по нашему мнению, проливают свет на сущность механизмов необычных корреляционных отно-

шений, сущ
к «автоно
ривать в св
метаболизм

улевский

Кате

Межклиничес
клинике им. А. Л
1-го Московс

Опухоли м
сопровождая
нов (Wegelin
костях больн
центраций ад
количественн
в целях диагн
Moller, 1951).

В качестве
диагноза фео
деление адре
фикации флю
чение 1960—1
по клинически
хромоцитомы.

Среди обслед
дившихся в р
московья. Сво
этих больных
ных за отдель
приводим в та

Для сравне
техоломинов
грузках, боль
ской почечной
и приобретенн

шений, существующих между опухолью и организмом, ведущих к «автономности» опухолей. Эти данные мы склонны рассматривать в связи с концепцией А. М. Утевского (1959) о значении метаболизма адреналина в его биологическом действии.

Л и т е р а т у р а

Утевский А. М. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959, стр. 27.

Катехоламины в диагностике феохромоцитомы

Канд. мед. наук **В. В. Меньшиков**

Межклиническая гормональная лаборатория при Госпитальной терапевтической клинике им. А. А. Остроумова (дир. — действ. член АМН СССР проф. А. Л. Мясников)
1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И. М. Сеченова)

Опухоли хромаффиновой ткани — феохромоцитомы — обычно сопровождаются выработкой избыточных количеств катехоламинов (Wegelin, 1914; Nick, 1933). Наличие в биологических жидкостях больных, страдающих феохромоцитомой, высоких концентраций адреналина и норадреналина позволяет использовать количественное определение этих катехоламинов в крови и моче в целях диагностики феохромоцитомы (Engel, Euler, 1950; Lund, Moller, 1951).

В качестве теста, способствующего уточнению клинического диагноза феохромоцитомы, мы применяли количественное определение адреналина и норадреналина в моче с помощью модификации флюориметрического метода (Меньшиков, 1961). В течение 1960—1962 гг. нами обследовано 108 больных, у которых по клиническим данным можно было заподозрить наличие феохромоцитомы.

Среди обследованных было 44 мужчины и 64 женщины, находившихся в различных лечебных учреждениях Москвы и Подмосковья. Сводные результаты исследований катехоламинов у этих больных как в суточной моче, так и в порциях мочи, собранных за отдельные периоды суток, в различных состояниях, мы приводим в табл. 1 и 2.

Для сравнения мы приводим там же данные о выделении катехоламинов с мочой здоровыми людьми в покое и при нагрузках, больными гипертонической болезнью и симптоматической почечной гипертензией, а также больными с врожденными и приобретенными пороками, подвергавшимися оперативному

Таблица 1

Суточное выделение катехоламинов с мочой (в мкг/сутки)

Группы обследованных	Число обследованных ■ группе	Адреналин (пределы колебаний)	Норадреналин (пределы колебаний)
Здоровые люди ■ относительном покое	29	3,2—14,4	9,8—85,4
Люди с интактной хромоаффиновой системой и нормальным артериальным давлением при эмоциональных нагрузках	11	8,7—15,7	19,5—100,3
Больные гипертонической болезнью	153	Сл.—26,2	4,3—85,4
Больные с почечной симптоматической гипертонией	31	Сл.—13,2	Сл.—55,9
Больные с предполагаемым диагнозом феохромоцитомы, не оперированные	94	Сл.—32,9	3,9—88,4
Больные с предполагаемым диагнозом феохромоцитомы, оперированные:			
до операции	5	5,3—33,3	11,9—86,8
после операции	3	1,3—16,6	14,4—71,2
Больные с подтвержденной феохромоцитомой:			
до операции	5 *	95,9—434,4	119,7—582,3
после операции	5 **	5,2—21,8 (110,5) ****	26,0—57,6 (1130,5) ***
Больные с предполагаемым диагнозом феохромоцитомы, с высокой катехоламинурией, не оперированные	5	55,0—516,8 (7,8; 21,08) ****	181,8—2138,5 (26,9; 37,4) ****

* В это число вошел один больной, у которого наличие опухоли было подтверждено на аутопсии.

** В это число вошла одна больная, у которой определение катехоламинов производилось лишь после операции.

*** Величины катехоламинурии у одной из больных, у которой, несмотря на удаление опухоли, сохранилось высокое артериальное давление.

**** У больного с клинической картиной феохромоцитомы и высокой катехоламинурией после внезапного инцидента в брюшной полости нормализовались катехоламины в моче и прекратились приступы гипертонии (возможно, имелась киста надпочечника, которая прорвалась).

вмешательству на сердце в условиях искусственного кровообращения и гипотермии. Эти сравнительные данные обследования свыше 250 здоровых и больных людей, не страдавших опухолями хромоаффиновой системы, позволяют лучше оценить разницу в диапазонах изменений катехоламинурии при феохромоцитомах и без них.

Таблица 1
(сутки)Норадреналин
(пределы колебаний)

9,8—85,4

19,5—100,3
4,3—85,4

С.п.—55,9

3,9—88,4

11,9—86,8
14,4—71,2119,7—582,3
26,0—57,6
(1130,5) ***181,8—2138,5
(26,9; 37,4) ****

... было подтверж-

... катехоламинов произ-

... несмотря на удале-

... сокой катехоламинур-

... катехоламины в

... ста надпочечника, ко-

... ного кровообра-

... е обследовании

... вших опухолям

... нить разницу

... феохромоцитомах

Таблица 2

Группы обследованных	Число обследованных в группе	Адреналин (пределы колебаний)	Норадреналин (пределы колебаний)
Здоровые люди ■ покое	6	4,2—11,5	17,0—41,6
Здоровые люди при различных нагрузках	11	8,4—22,0	21,8—92,9
Больные при операциях с искусственным кровообращением и гипотермией . . .	18	17,8—261,9	36,6—1071,2
Больные гипертонической болезнью и вегетодистонией — при кризах	10	3,4—18,4	6,4—89,1
Больные феохромоцитомой при кризах	2	180,0—493,6	171,0—662,8

Приводимые достаточно обширные материалы показывают, что у больных с подтвержденной на операции или на аутопсии феохромоцитомой суточное выделение катехоламинов было резко повышено по сравнению с нормой и превышало 50 мкг адреналина и 100 мкг норадреналина. Как в среднем за сутки, так и в периоды кризов выделение катехоламинов с мочой при феохромоцитоме во много раз превышает их выделение и при различных патологических состояниях, имеющих сходную симптоматику (гипертоническая болезнь, почечная гипертензия, вегетодистония, аденомы и кисты коры надпочечников и т. п.). Лишь у больных с пороками сердца, подвергшихся операциям на сердце в условиях искусственного кровообращения и гипотермии, мы обнаружили на заключительном этапе операции после прекращения перфузии и в первые послеоперационные часы выделение катехоламинов в количествах, сопоставимых с их выделением при феохромоцитомах. Несомненно, что высокая катехоламинурия у этих больных была обусловлена теми чрезвычайными обстоятельствами, в которые был поставлен организм при данном виде операции.

Обращает внимание тот факт, что среди больных, у которых подозревалась феохромоцитома, высокая катехоламинурия, свойственная опухолям хромаффиновой ткани, была обнаружена лишь у десяти человек, т. е. менее чем в 10% случаев.

Часть из обследованных нами больных подверглась оперативному вмешательству на надпочечниках, что дало нам возможность сопоставить данные определения катехоламинов в моче и результаты хирургических операций. Четыре из оперированных имели до операции высокую катехоламинурию, и у всех были обнаружены при операции опухоли хромаффиновой ткани. У трех из них после операции исчезли беспокоившие их раньше симптомы, снизилось артериальное давление, а выделение

катехоламинов с мочой нормировалось. У четвертой больной после операции артериальное давление не снизилось, катехоламинурия осталась высокой; это позволяет думать, что удаленная опухоль не была единственной. Еще у одной больной с удаленной феохромоцитомой выделение катехоламинов также было в пределах нормы (исследования катехоламинов до операции не производилось). У других пяти больных, подвергшихся операции и имевших ранее нормальную или близкую к нормальной катехоламинурию, феохромоцитом обнаружено не было. В одном из этих случаев имелась киста, а в остальных — аденомы коры надпочечников. После операции выделение катехоламинов у этих больных не претерпело существенных изменений.

Следует добавить, что, кроме того, высокая катехоламинурия имела у одного больного, который погиб и у которого при аутопсии была обнаружена параганглиома.

Таким образом, в тех 11 случаях, когда предоставилась возможность сопоставить данные биохимических исследований с результатами операций или секции, полностью подтвердилась высокая ценность исследования катехоламинов в моче для диагностики феохромоцитомы.

Сравнивая этот тест с другими пробами, также основанными на избыточной выработке катехоламинов, а именно: провокационными и адренолитическими тестами, нужно отметить некоторые его преимущества. Прежде всего, при применении провокационных и адренолитических проб довольно велик процент ложно-положительных и ложно-отрицательных ответов (Gitlow et al., 1961). Адренолитические тесты возможны лишь при наличии у больного гипертонии. Провокационные тесты могут оказаться небезразличными для больного (риск развития трудно купируемого криза). Однако при всех своих преимуществах (высокая степень надежности, отсутствие всякого риска для больного) тест катехоламинурии имеет ряд слабых сторон.

Группа больных, имевших высокую катехоламинурию, но не подвергшихся операции (пять чел.), демонстрирует некоторую ограниченность диагностических возможностей этого теста. Подтверждая наличие хромаффиновой опухоли в организме, этот тест позволяет лишь очень приближенно судить о ее локализации. В ряде случаев по соотношению адреналина и норадреналина в моче можно предполагать, что в надпочечнике или вне его локализуется опухоль. При преобладании норадреналина более часто речь идет о внемареночечниковой феохромоцитоме (Crout, Sjoerdsma, 1960), у одного из обследованных нами больных в моче резко преобладал норадреналин, достигая огромных величин (до 1500 мкг/сутки). При рентгенологическом обследовании не было обнаружено четких изменений величины и формы надпочечников. При пробной операции в области левого надпочечника признаков опухоли обнаружено не было. От ревизии

четвертой больной
низилось, кате-
мать, что удале-
той больной с уда-
минов также был
инов до опера-
подвергшихся опе-
кую к нормальной
не было. В одном
— аденомы коры
катехоламинов
изменений.
катехоламинурии
у которого при-
едоставилась воз-
их исследований
ую подтвердилась
нов в моче для
же основанными
менно: провока-
о отметить неко-
применении прово-
велик процент
ответов (Gitlow
лишь при нали-
гесты могут ока-
развития трудно
к преимуществам
о риска для боль-
сторон.

правого надпочечника больной отказался. Очевидно, в данном случае имелась хромаффиновая опухоль вненадпочечниковой локализации, но уточнить место ее расположения не удалось.

При затруднениях с топической диагностикой определенную пользу, наряду с тщательным рентгенологическим исследованием, может принести сравнительное определение концентраций катехоламинов в пробах крови, взятых путем катетеризации из различных участков венозного ложа (Crout, Sjoerdsma, 1960). Мы не имеем собственного опыта применения этого метода. Отметим лишь, что больные феохромоцитомой крайне чувствительны ко всякого рода вмешательствам. Описаны, например, летальные исходы при аортографии, при различных операциях у больных с невыявленной при жизни феохромоцитомой.

Следует учесть и другую слабую сторону теста катехоламинурии. Описаны отдельные случаи феохромоцитом, протекавших с нормальной катехоламинурией (Litchfield, Peart, 1956). Подобные случаи можно объяснить двумя причинами. Возможно, у некоторых больных интенсивные обменные процессы приводят к почти полной инактивации катехоламинов, вырабатываемых в избытке. В этих случаях решающее диагностическое значение приобретает определение в моче не свободных катехоламинов, а их метаболитов — метанефрина, норметанефрина, ванилилминдальной кислоты.

Другая причина нормальной катехоламинурии может заключаться в том, что опухоль вырабатывает преимущественно дофамин (допамин), предшественник норадреналина в процессе биосинтеза. Этот амин не определяется применявшимся нами методом. Таким образом, для того, чтобы окончательно отвергнуть диагноз хромаффиновой опухоли в некоторых случаях необходимо убедиться в отсутствии повышенного количества дофамина.

Иногда длительно существовавшая феохромоцитома с гипертонией приводит к поражению почек. При наличии у больного недостаточности функции почек, когда нарушается выделение катехоламинов с мочой (Меньшиков, 1962), тест катехоламинурии теряет свое значение в диагностике феохромоцитомы.

Иногда в моче определяются довольно высокие цифры катехоламинурии, в то время как при операции обнаруживается не феохромоцитома, а аденома или киста коры надпочечника. Эти случаи Э. Градец (1961) предложил именовать «синдромом псевдофеохромоцитомы». Очевидно, высокая катехоламинурия при этом вызвана постоянным раздражением мозгового вещества надпочечника опухолью или кистой коркового слоя.

Таким образом, тест катехоламинурии, значительно облегчая диагностику феохромоцитомы, не имеет все же для нее абсолютного значения. Для более точной диагностики хромаффиновых опухолей необходимо этот тест в ряде случаев дополнять некоторыми другими исследованиями.

Литература

- Градец Э. Хирургия, 1961, № 12, стр. 73.
Меньшиков В. В. Лабор. дело, 1961, № 4, стр. 18.
Меньшиков В. В. Клинич. медицина, 1962, № 2, стр. 94.
Crout J. R., Sjoerdsma A. Circulation, 1960, 22, 4 (part 1), 516.
Engel A., Euler U. S. von. Lancet, 1950, 2, 387.
Gitlow S. E., Mendlowitz M., Wolf R. L. J. Mt. Sinai Hosp., 1961, 28, 159.
Hick F. K. Arch. Pathol., 1933, 15, 665.
Litchfield J. W., Peart W. S. Lancet, 1956, 2, 1283.
Lund A., Møller K. Uges. Kr. Laeg., 1951, 113, 1068.
Wegelin O. Verhandl. deutsch. pathol. Gesellsch., 1912, 15, 255.

ИССЛЕДОВА
В БИОЛОГИ
МЕТО
И

Раздел третий

**ИССЛЕДОВАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ
В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ.
МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
И АППАРАТУРА**

Флюориметрические методы определения адреналина и норадреналина в крови и моче

Канд. биол. наук Э. Ш. Матлина

Лаборатория нейро-гуморальной регуляции Академии наук СССР
(зав. член-корр. АН СССР проф. Н. И. Гращенко)

Методы определения катехоламинов в крови и моче можно разделить на следующие группы: биологические, колориметрические, полярографические и флюориметрические. На современном уровне развития этих методов они различаются в основном лишь на последнем, специфическом для каждой группы методов, этапе.

Биологические методы достаточно чувствительны и во многих случаях специфичны, недостатком их являются ошибки, возникающие при работе с биологическим тест-объектом (Euler, Schmitterlów, 1947; Gaddum, Peart, Vogt; Gaddum, 1959; Crawford, Outschoorn, 1951; Aranow et al., 1956; Diller, 1958; Flayer, 1958; Jensen, Venneröd, 1961). Из колориметрических методов широко применяются две основные группы: измеряющие окраску при восстановлении арсено-молибденовой кислоты (Show, 1938; Утевский и Бутом, 1947; Жислин, Смажнова, 1952; Манухин, 1961; Э. Ш. Матлина, 1962) и основанные на колориметрировании окрашенных комплексов адренохрома (Euler, Hamberg, 1949; Bacq et al., 1949; Ozaki Toshiunki, 1954, 1956; Oesterling, 1957, 1961; Brilmayer et al., 1957; Medgyesi, Katona, 1961). Обе группы методов хорошо воспроизводимы, но недостаточно специфичны (Утевский, 1959; Oesterling et al., 1961).

Наиболее совершенными и специфичными являются флюориметрические методы определения катехоламинов. Первая группа флюориметрических методов (триоксииндоловые) основана на превращении адреналина и норадреналина во флюоресцирующие продукты их окисления, адренолютин и норадренолютин, и ведет свое начало от работ Лунда (Lund, 1959).

Вторая группа основана на измерении флюоресценции продуктов конденсации адреналина и норадреналина с этилендиамином (Weil-Malherbe, Bone, 1952). По-видимому, более специ-

финной для эл
первая группа м
М. 1957; De Sch
Обе группы м
биологических ж
лой методов ши
1955; Millar, 1956
Обзоры триок
и Пелона (Goun
френда (Udeni
В. В. Меньшиков
Обзоры этил
Вайль-Малерба
Кито Шимамото
guchi, 1960).
В обеих групп
логических жидко
Основные эта
катехоламинов за

1. Сбор

Для стабилиз
дать тщательное о
С целью предо
рекомендует испол
и показывает, что
ние катехоламино
смесь флюорида
Kägi et al., 1957;
количества этил
Vendsalu, 1960).
вать трихлоруксу
Vendsalu, 1960; O
При сборе мочи
ния необходимо п
сусной кислотой (J
кислоты (Jörg, Ви
дуется также доба
или смеси флюори
флюорида с гипосу
Для удаления р
следующей адсорб
Lishajko, 1959; Joh
суснокислым свинц
добавлении лимонн
кальциевые и маг

фичной для определения изучаемых катехоламинов является первая группа методов (Millar, 1956; Price, 1959; Price H., Price M., 1957; De Schaepdryver, 1958).

Обе группы методов имеют общие этапы обработки и очистки биологических жидкостей. Достижения при работе с одной группой методов широко используются в другой (Ludemann et al., 1955; Millar, 1956; Price H., Price M., 1957; Millar, Benfey, 1958).

Обзоры триоксииндоловых методов даны в работах Гоннарда и Пелона (Gounard, Pelon, 1958), Эйлера (Euler, 1959), Юденфренда (Udenfriend, 1959), Вендсалу (Vendsalu, 1960); В. В. Меньшикова (1961) и др.

Обзоры этилендиаминовых методов имеются в работах Вайль-Малерба (Weil-Malherbe, 1959), Мэнгера (Manger, 1959), Кито Шимамото и Хидео Хигуши (Kito Shimamoto, Hideo Higuchi, 1960).

В обеих группах методов имеются общие этапы очистки биологических жидкостей и выделения катехоламинов.

Основные этапы флюориметрических методов определения катехоламинов заключаются в следующем:

1. Сбор и хранение биологических жидкостей

Для стабилизации катехоламинов в крови необходимо соблюдать тщательное охлаждение (Price H., Price M., 1957).

С целью предотвращения свертывания крови Мэнгер (1959) рекомендует использовать вместо гепарина раствор тиосульфата и показывает, что в этих условиях при стоянии плазмы содержание катехоламинов в ней не меняется: широко используется смесь флюорида — тиосульфата (Weil-Malherbe, Bone, 1953; Kägi et al., 1957; Mangan et al., 1958), добавляются небольшие количества этилендиаминтетраацетата (Millar, Benfey, 1958; Vendsalu, 1960). В качестве осадителя белков можно использовать трихлоруксусную и надхлорную кислоты (Френкель, 1961; Vendsalu, 1960; Осинская, 1957).

При сборе мочи для предохранения катехоламинов от окисления необходимо подкисление ее H_2SO_4 (Меньшиков, 1961), уксусной кислотой (Euler, Lishajko, 1961), смесью HCl и щавелевой кислоты (Jörg, Buchner, 1960; Johnson, La Jolla, 1958). Рекомендуется также добавление аскорбиновой кислоты (Pitkänen, 1956), или смеси флюорида с метабисульфитом натрия (Sobel, 1957), флюорида с гипосульфитом натрия (Матлина, 1962).

Для удаления различного вида осадков, препятствующих последующей адсорбции, мочу кипятят и затем фильтруют (Euler, Lishajko, 1959; Johnson, La Jolla, 1958), осаждают фосфаты уксуснокислым свинцом (Калиман, 1960) или растворяют их при добавлении лимонно-кислого натрия (Pitkänen, 1956), осаждают кальциевые и магниевые соли добавлением щавелево-кислого

аммония (Калиман, 1962). С целью связывания ионов тяжелых металлов и для предотвращения выпадения фосфатов желательно использовать этилендиаминтетраацетат (Euler, Lishajko, 1959; De Schäpdryver, 1958; Nadean, Sobolewski, 1961), Питкенен (Pitkänen, 1956) и Надэн и Соболевский (Nadean, Sobolewski, 1961) считают, что моча обладает свойством гасить флюоресценцию катехоламинов и для предотвращения этого необходимо разводить мочу.

Для более полной очистки катехоламинов от примесей Коэн (Cohen, 1959) рекомендует проводить экстракцию изобутиловым спиртом.

2. Гидролиз мочи

При гидролизе мочи для определения связанных форм катехоламинов (до 60% норадреналина находится в моче в связанном состоянии) рекомендуется кипячение мочи при $pH < 1$ (Joshinaga, 1960). Эйлер и Лишайко (Euler, Lishajko, 1961) считают, что при $pH = 3,0$ моча в условиях охлаждения может храниться длительное время, а при $pH < 1$ осуществляется гидролиз катехоламинов.

Гидролиз связанных форм катехоламинов может наблюдаться при обработке ее β -глюкуронидазой и фенолсульфатазой (Elmadjian et al., 1956), но широкого применения этот метод не получил.

Дальнейшая обработка крови и мочи идет или по пути бумажной хроматографии (James, Kilbey, 1951; Pitkänen, 1954; Griffiths, Collinson, 1957) или, что применяется более широко, адсорбции на различных видах ионообменников.

3. Адсорбция

В качестве адсорбента чаще всего используется Al_2O_3 .

Сейзо-Тзунашима (Seizo Tsunashima, 1959); Йорг и Бухнер (Jörg, Buchner, 1960) и Надэн и Соболевский (Nadean, Sobolewski, 1961) проводили испытание различных образцов Al_2O_3 и показали, что в зависимости от качества препарата адсорбция катехоламинов может осуществляться при различных pH . Аналогичные данные имеются в работе Джонса и Блека (Jones, Black, 1958). Краут (Crout, 1959) пришел к выводу, что при работе с мелкозернистыми препаратами Al_2O_3 выход катехоламинов повышается, но эти препараты значительно мешают в проведении последующей флюоресценции. Наши данные показывают, что отечественные препараты Al_2O_3 для хроматографии приводят к повышению выхода адреналина, но скорость прохождения мочи на них значительно замедлена и при элюции часто образуются мутные растворы, остающиеся мутными даже

при продолжительном центрифугировании. При работе с химически чистой Al_2O_3 , обработанной по Мэнгану и др. (Mangan et al., 1958), подобных явлений мы не наблюдали.

Существуют различные методы обработки и очистки Al_2O_3 , приведенные в работах Коэна и Гольденберга (Cohen, Goldenberg, 1957), Джонса и Блека (Jones, Black, 1958), Мэнгана и др. (1958), Де Шепдрайвера (De Schaepdryver, 1958). Коэн (Cohen, 1959) считает, что специфичность методов повышается при работе с гидроокисью алюминия. $Al_2(OH)_3$ используется в методах П. А. Калимана (1960) и А. М. Бару (1962).

За последние два-три года, помимо производных алюминия, широко стали использоваться дауэкса (Vendsalu, 1960, и др.) и эмберлиты (Crawford Law, 1958; Joshinaga, 1960; Akabane, 1961).

Производные алюминия более специфичны для выделения катехоламинов, но применение дауэкса и эмберлита позволяет осуществлять адсорбцию ■ щадящей для катехоламинов кислой среде.

Некоторые авторы рекомендуют проводить дополнительную адсорбцию для удаления сопутствующих веществ, мешающих последующей флюориметрии (Cohen, 1959; Калиман, 1960; Бару, 1962).

Адсорбцию на Al_2O_3 можно проводить путем прямого добавления порошка к раствору с катехоламинами (Pekkarinen, Pitkänen, 1955; Cohen, Goldenberg, 1957; Holland, 1959) или пропусканием раствора через хроматографическую колонку (Lund, 1949; Weil-Malherbe, Bone, 1953; Price H., Price M., 1957; Kägi et al., 1957; Millar, 1956; Labadie, 1960; Diensbier, Balis, 1959, и др.). Соблюдение pH и скорости адсорбции важны для ее полноты. Скорость адсорбции не должна превышать 1—2 мл в 1 мин. Для постоянного соблюдения скорости адсорбции рекомендуется регулировать давление воздуха ■ системах, сообщающихся с колонкой (Меньшиков, 1961).

4. Элюция

Элюция с дауэксов и эмберлитов осуществляется неорганическими, относительно крепкими кислотами.

Использование соляной кислоты различной концентрации позволяет дифференцированно элюировать адреналин, норадреналин (1N HCl) и допамин (2N HCl) при работе с дауэксом (Vendsalu, 1960; Carlsson, 1959).

Специфичность методов относительно повышается при проведении элюции с Al_2O_3 органическими кислотами по сравнению с неорганическими (Pitkänen, 1956, Seizo Tsunashima, 1959). Обычно используются щавелевая и уксусная кислоты.

Глен (Glenn, 1959) отмечает, что при работе с щавелевой кислотой заметно гасится флюоресценция катехоламинов при образовании лютинов и для предотвращения этого явления рекомендует добавлять маннит. Коэн (Cohen, 1959) предлагает проводить элюцию раствором K_3FeCN_6 при pH 6,5, который превращает адреналин и норадреналин в соответствующие хромы, не адсорбирующиеся на Al_2O_3 .

В некоторых случаях применяется дальнейшая очистка элюата путем удаления сопутствующих веществ экстракцией бутиловым спиртом (Pitkänen, 1956). Следующие этапы методов включают образование флюоресцирующих продуктов и отличаются в триоксииндоловых и этилендиаминовых методах.

5. Образование лютинов и измерение их флюоресценции

На первом этапе окисления адреналина и норадреналина соответственно образуется адренохром и норадренохром. Для этого в качестве окислителя можно использовать J_2 , K_3FeCN_6 , MnO_2 и персульфат K (Lund, 1949; Gounard, Pelen, 1958). Наиболее полное окисление достигается J_2 (Осинская, 1957; Seizo, Tsunashima, 1959; Crout, 1959). При работе с MnO_2 необходимы тщательная очистка и стандартизация препарата (Jones, Black, 1958). Время окисления, pH буфера и его состав имеют первостепенное значение.

Питкениен (Pitkänen, 1956) показал преимущества фосфатного буфера по сравнению с карбонатным. При работе с J_2 оптимальным является окисление в течение 30 сек., а K_3FeCN_6 требует длительности окисления в 2—4 мин. Оптимальным условием при работе с отечественными препаратами K_3FeCN_6 является окисление катехоламинов в течение 4 мин.

Для превращения адреналина в первичные продукты окисления на первых этапах развития флюориметрических методов использовалась тирозиназа (Mylon, Roston, 1953).

Добавление смеси NaOH и аскорбиновой кислоты приводит к образованию флюоресцирующих лютинов. Для повышения интенсивности флюоресценции Прайс и Прайс (Price H., Price M., 1957), рекомендуют производить измерение в кислой среде при pH = 5,3, а Эйлер и Лишайко (1961) с целью стабилизации флюоресценции и уменьшения ее интенсивности в контрольных пробах добавляют этилендиамин. При работе с триоксииндоловыми методами обычно применяются два типа контроля. В одном из них специфическая флюоресценция адреналина и норадреналина не развивается благодаря тому, что аскорбиновая кислота добавляется до окислителей (Price H., Price M., 1957). Во втором — вследствие того, что аскорбиновая кислота добавляется через 3—5 минут после NaOH, катехоламины проходят

через стадию лютинов и превращаются в нефлюоресцирующие продукты окисления (Cohen и Goldenberg, 1957).

По разнице между величинами двух контрольных проб можно определять так называемые «продукты окисления» катехоламинов (Осинская, 1957).

Правильная обработка контрольных проб имеет большое значение (Crout, 1959). Порядок добавления реактивов и время их взаимодействия с катехоламинами различны в разных методах (Price H., Price M., 1957; Millar, Benfey, 1958).

Для дифференциации катехоламинов можно использовать различную скорость окисления адреналина и норадреналина при обработке их NaOH (Pitkänen, 1956). Находит большое применение дифференциация катехоламинов на основе различных степеней окисления адреналина и норадреналина при различных pH (Осинская, 1957; Калиман, 1960, 1962; Меньшиков, 1961; Бару, 1962; Euler, Floding, 1955; Millar, Benfey, 1958; Robinson, Scott, 1958; Drujan, et al., 1959, и др.). При этом в зоне pH 3—4,5 окисляется преимущественно адреналин, а при pH 6—6,5 как адреналин, так и норадреналин.

Широко используется также дифференциация катехоламинов по различным максимумам возбуждения и испускания флюоресценции (Persky, Roston, 1953; Millar, Benfey, 1958; Cohen и Goldenberg, 1959; Euler, Lishajko, 1959; Матлина, 1962 и др.). Для дифференцировки подбирают такие два набора светофильтров, которые, будучи специфичными для изучаемых катехоламинов, различаются по отношению флюоресценции адреналина и норадреналина.

6. Образование флюоресцирующих продуктов конденсации катехоламинов с этилендиамином

Для этого требуется взаимодействие этилендиаминдихлорида и этилендиамина с элюатом при 50° С в течение 20 мин. с последующим насыщением NaCl и экстракцией изобутанолом (Weil-Malherbe, Bone, 1952).

Модификации касаются вопросов, связанных с температурной «обработкой» и ее длительностью. Эрне и Кэнбек (Erne, Cänbäck, 1955) прогревали раствор в течение двух часов при 50° С, Кэжи с сотрудниками (Kägi et al., 1957) считают, что при работе с плазмой крови оптимальным является 63°.

Выявлено влияние света на развитие флюоресценции. Вайль-Малерб (Weil-Malherbe, 1959) оставляет опытные пробы при дневном освещении на 30 мин. для развития максимальной флюоресценции. Затем флюоресценция стабильна в течение 24 часов.

Дифференциация флюоресцирующих комплексов адреналина и норадреналина осуществляется на основе различия миниму-

мов флюоресценции. Для адреналина он составляет 530 мμ, а для норадреналина 485 мμ. Используются два вторичных светофильтра с максимумом 510 и 600 мμ.

Мэнгер (Manger, 1953) показал, что тиосульфат избирательно ингибирует флюоресценцию норадреналина, не влияя на флюоресценцию адреналина. На основании этого свойства он предлагает проводить дифференциацию.

7. Специфичность триоксииндоловых и этилендиаминовых методов

Триоксииндоловый метод является наиболее специфичным из всех химических методов определения катехоламинов.

Образование флюоресцирующих продуктов адренолютин и норадренолютин теоретически может осуществляться при наличии двух гидроксильных групп в кольце и при боковой цепи определенной конфигурации, связанной с катехоловым кольцом. Боковая цепь должна содержать два боковых углеродных атома, которые оканчиваются аминоазотом. β-углерод должен быть гидроксильирован. Такой конфигурацией обладают адреналин, норадреналин и изопропилнорадреналин (Price H., 1959; Euler, 1959; Меньшиков, 1961).

Значительно менее специфичны этилендиаминовые методы. Механизм реакции заключается в превращении адреналина в адренохром и его взаимодействии с этилендиамином.

Несмотря на то, что специфичность этой группы методов значительно меньше, чем триоксииндоловых методов, имеется ряд преимуществ, благодаря которым метод находит себе широкое применение в зарубежных исследованиях. Такими преимуществами являются: 1. Стабильность флюоресценции. 2. Хорошая воспроизводимость. 3. Отсутствие флюоресценции в контрольных пробах, что так затрудняет работу с триоксииндоловыми методами.

Для повышения специфичности методов предлагается проводить дополнительную очистку изобутиловым спиртом (Weil-Malherbe, 1959; Kägi et al., 1957).

Основной примесью, которая может находиться в биологических жидкостях и определяться вместе с катехоламинами, являются допамин, диоксифенилуксусная и диоксиминдальная кислоты. По разнице между величинами, получаемыми при работе с этилендиаминовыми и триоксииндоловыми методами, некоторые авторы определяли допамин.

В связи с тем, что присутствие допамина в крови не доказано, Вайль-Малерб (1959) и Мэнгер (Manger, 1959) считают, что этими методами можно пользоваться при определении адреналина и норадреналина в крови у здоровых испытуемых.

В условиях
и продуктов
логичные флюо-
динамином.
Мэнгер (1959)
крови при работ



Рис. 1. С
этиле
I — плаз
II — Пла
проба; 3
норадрен

с триоксииндоло
использованием
нов (тиосульфата
Проводя одно
налина в крови с
(1959) получил о
Для доказате
ние имеет изучен
лизу биологическ
Краут в 1959
ботанной мочи, п
растворами. Рез
хуже.
Одной из прич
падающих в элюа
лендиаминовым м
ров (см. рисунок)
8. Содержание
личных методов,

В условиях патологии специфичность метода может уменьшаться в связи с появлением в крови как предшественников, так и продуктов обмена адреналина и норадреналина, дающих аналогичные флуоресцирующие продукты конденсации с этилендиамином.

Мэнгер (1959) считает, что относительно высокие цифры в крови при работе с этилендиаминовыми методами по сравнению

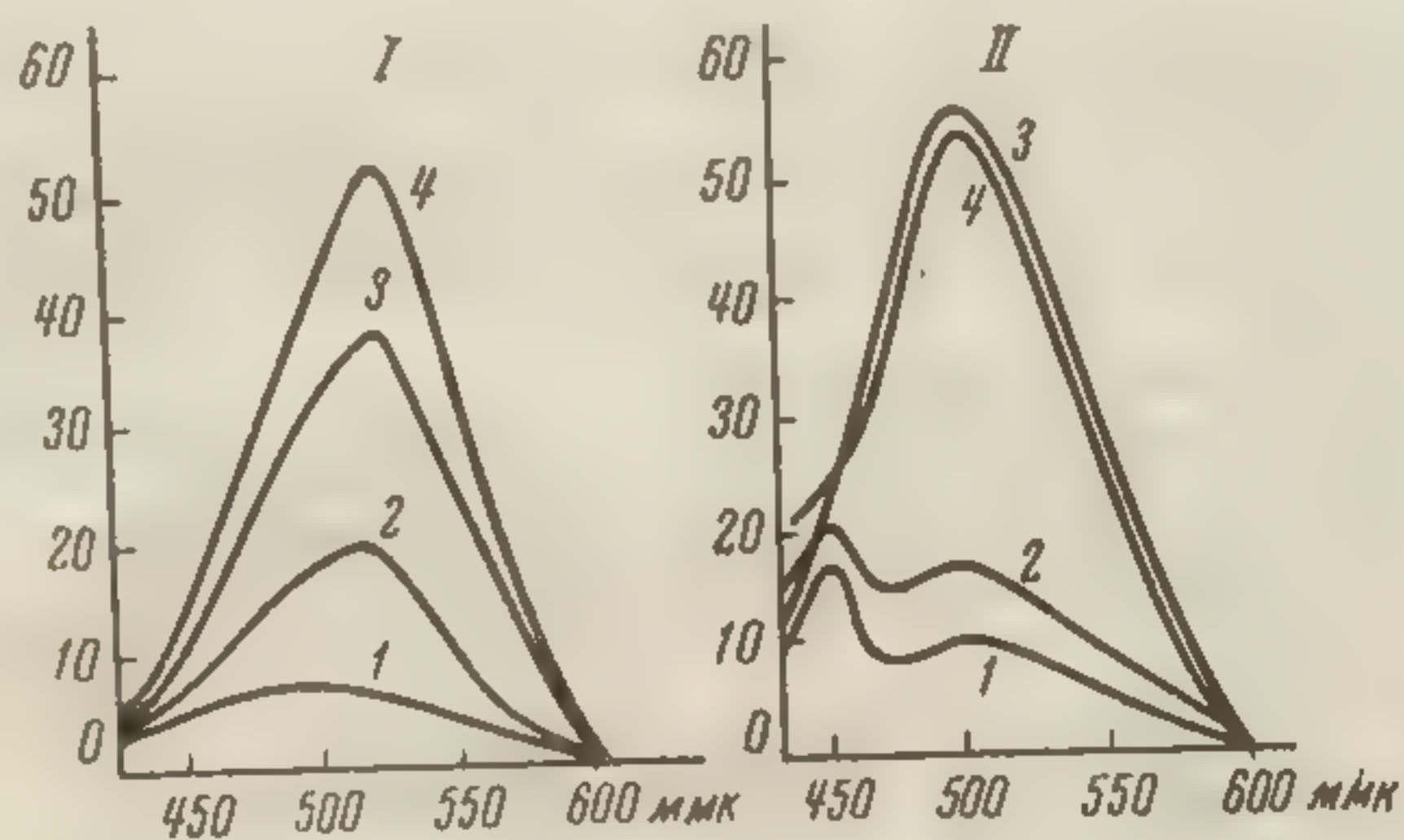


Рис. 1. Спектры флуоресценции крови при обработке их этилендиаминовым и триоксииндоловым методом

I — плазма. Триоксииндоловый метод. Окисление $K_3Fe(CN)_6$. II — Плазма. Этилендиаминовый метод. I — контроль; 2 — проба; 3 — проба + 0,05 мкг норадреналина; 4 — 0,05 мкг норадреналина. Ордината — флуоресценция; абсцисса — длина поля (в мμ %)

с триоксииндоловыми объясняются недостаточно тщательным использованием антиоксидантов и стабилизаторов катехоламинов (тиосульфата натрия).

Проводя одновременное определение адреналина и норадреналина в крови своим методом и методом Лунда, Вайль-Малерб (1959) получил одинаковые результаты.

Для доказательства специфичности методов большое значение имеет изучение спектров флуоресценции, подлежащих анализу биологических объектов.

Краут в 1959 г., сопоставляя спектры флуоресценции обработанной мочи, показал полное совпадение их со стандартными растворами. Результаты в крови получились значительно хуже.

Одной из причин этого является сильное светорассеивание попадающих в элюат частиц Al_2O_3 . При определении в крови этилендиаминовым методом обнаружено полное совпадение спектров (см. рисунок).

8. Содержание катехоламинов в моче при использовании различных методов, основанных на определении флуоресценции

продуктов их окисления, составляют 3—20 мкг адреналина и 20—100 мкг норадреналина за сутки (Pitkänen, 1956; De Schaepdryver, 1958; Euler, Lishajko, 1959; Меньшиков, 1961; Матлина, 1962, Бару, 1962, и др.). В плазме крови, согласно триоксинилоловым методам, находится 0,06—0,5 мкг адреналина и 0,1—1,5 мкг норадреналина на 1 л крови (Price H., Price M., 1957; Cohen, Goldenberg, 1957; Weil-Malherbe, 1959; Vendsalu, 1960, и др.).

Полученные при этилендиаминовом методе величины значительно повышены и составляют от 0 до 2,2 мкг на 1 л для адреналина и 1,55—6,8 мкг для норадреналина (Weil-Malherbe, 1953, 1954, 1959; Manger et al., 1953; Mangan, 1958; Aranow et al., 1956; Kagi et al., 1957).

В связи с низким содержанием катехоламинов в крови при налаживании флюориметрических триоксинилоловых методов определения требуется особенно тщательно очищать реактивы и использовать флюориметры высокой чувствительности.

Литература

- Бару А. М. Биохимия, 1962, 27, 2, 260.
 Жислин С. Г., Смажнова Н. А. Вопр. мед. химии, 1952, 4, 97.
 Калиман П. А. Вопр. мед. химии, 1960, 6, 635.
 Калиман П. А. Вопр. мед. химии, 1962, 8, 407.
 Манухин Б. Н. Биохимия, 1961, 26, 4, 715.
 Матлина Э. Ш. В кн.: Материалы первого совещ. по актуальн. вопросам клинич. биохимии. Рига, 1962, стр. 154.
 Меньшиков В. В. Кардиология, 1961, № 4, 92.
 Осинская В. А. Биохимия, 1957, 22, 3, 537.
 Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
 Утевский А. М., Осинская В. А. Укр. биохим. ж., 1955, 27, 3, 401.
 Френкель С. Р. Укр. биохим. ж., 1951, 23, 3, 348.
 Акабана Kiso. J. Scient. Labs. Dension. Univ., 1961, 37, 6, 277.
 Aranow J., Howard F. A., Wolff D. J. Pharmacol. and Exptl. therap., 1956, 116, 1, 1.
 Bacq Z. M., Fischer P., Lecomte J. Compt rend. Soc. Biol., 1949, 143, 7—8, 583.
 Brilmayer C. H., Edel H. H., Littig M. Med. Klinik., 1957, 27, 1184.
 Carlsson A. Pharmacol. Revs., 1959, 11, 2, 2, 300.
 Cohen G. Pharmacol. Revs., 1959, 11, 2, 2, 269.
 Cohen G., Goldenberg M. J. Neurochem., 1957, 2, 1, 58.
 Crawford T. B. B., Law W. J. Pharmacy and Pharmacol., 1958, 10, 3, 179.
 Crawford T. B. B., Outschoorn A. S. Brit. J. Pharmacol., 1951, 6, 1, 8.
 Crout J. R. Pharmacol. Revs., 1959, 11, 2, 2, 296.
 De Schaepdryver A. T. Arch. Internat. pharmacodyn., 1958, 117, 3—4, 475.
 De Schaepdryver A. T. Arch. Internat. pharmacodyn., 1958, 115, 1—2, 233.
 Diensbier E., Balic G. Casop lék Cesk, 1959, 1, 16.
 Diller W. F. Arch. Internat. pharmacodyn., 1958, 114, 1, 92.
 Drujan B. D., Sourkes T. L., Layne D. S., Murphy G. F. Canad. J. Biochem. and Physiol., 1959, 37, 10, 1159.
 Elmadjian F., Lamson E. F., Neri R. J. Clin. endocrinol. and Metabol., 1956, 16, 2, 216.

- Erne K., Canbäck T. J. *Pharmacy and Pharmacol.*, 1955, 7, 4, 248.
 Euler U. S. *Pharmacol. Revs.*, 1959, 11, 2, 2, 262.
 Euler U. S., Floding J. *Acta physiol. scand.*, 1955, 33, Suppl. 118, 45.
 Euler U. S., Hamberg U. *Science*, 1949, 110, 2685, 561.
 Euler U. S., Lishajko F. *Acta physiol. scand.*, 1959, 45, 122.
 Euler U. S., Lishajko F. *Acta physiol. scand.*, 1961, 51, 348.
 Euler U. S., Schmitterlöwe C. G. *Acta physiol. scand.*, 1947, 13, 1.
 Flayer M. A. *Lancet*, 1958, 2, 7057, 1154.
 Gaddum J. H. *Pharmacol. Revs.*, 1959, 11, 2, 2, 241.
 Gaddum J. H., Peart W. S., Vogt M. J. *Physiol.*, 1949, 108, 467.
 Glenn J. H. J. *Med. Lab. Technol.*, 1959, 16, 2, 160.
 Gounard P., Pelon A. *Ann. biol. clin.*, 1958, 16, 10—12, 579.
 Griffiths W. J., Collinson S. J. *Clin. Pathol.*, 1957, 10, 2, 120.
 Holland Jack. *Amer. J. med. Technol.*, 1959, 25, 6, 408.
 James W. O., Kilbey N. J. *Pharmacy and Pharmacol.*, 1951, 111, 1, 22.
 Jensen K. B., Venneröd A. M. *Acta Tharmacol. et toxicol.*, 1961, 18, 1, 80.
 Johnson R. B., La Jolla C. J. *Lab. and Clin. Med.*, 1958, 51, 6, 956.
 Jones R. T., Black W. D. J. *Appl. Physiol.*, 1958, 12, 3, 448.
 Jörg A., Buchnere Z. *Ges. innere Med.*, 1960, 15, 7, 354.
 Joshinaga K. *Japan J. Med. Progr.*, 1960, 47, 11, 775.
 Kägi J., Burger M., Giger K. *Arch. exptl. Pathol. and Pharmacol.*, 1957, 230, 5, 470.
 Kito Shimamoto, Hideo Higuchi. *Seitai no kagaku*, 1960, 11, 2, 74.
 Labadie P. *Semaine hopitaux Pathol. et biol.*, 1960, 8, 13—16, 1365.
 Larno-Vacheron S. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1960, 154, 2, 263.
 Ludemann H. H., Filbert M. G., Cornblath M. J. *Appl. Physiol.*, 1955, 8, 1, 59.
 Lund A. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1949, 5, 3, 231.
 Lund A. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1950, 6, 2, 137.
 Mangan G. F., Mason J. W., Washington D. C. J. *Lab. and Clin. Med.*, 1958, 51, 3, 484.
 Manger W. M. *Pharmacol. Revs.*, 1959, 11, 2, 2, 289.
 Manger W. M., Baldes E. I., Flock E. V., Jacobs M. *Proc. Staff Meet Mayo Clin.*, 1953, 19, 526.
 Medgyesi G., Katona K. *Arch. Exptl. Veterinärmed.*, 1961, 15, 1, 141.
 Millar R. A. J. *Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1956, 118, 435.
 Millar R. A., Benfey B. G. *Brit. J. Anaesth.*, 1958, 30, 4, 158.
 Mylon E., Roston S. *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 3, 612.
 Nadean G., Sobolewski G. J. *Chromatogr.*, 1961, 6, 2, 164.
 Ozaki Toschiynki. *Tohoku J. Exptl. Med.*, 1954, 61, 1, 83.
 Osaki Toschiynki. *Tohoku J. Exptl. Med.*, 1956, 63, 2—3, 225.
 Oesterling M. J. *Biochem. et Biophys. Acta*, 1957, 24, 1, 178.
 Oesterling M., Jane Tse Rose T. *Amer. J. Technol.*, 1961, 27, 2, 112.
 Pekkarinen A., Pitkänen M. E. *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.*, 1955, 7, 1, 1.
 Persky H., Roston S. *Science*, 1953, 118, 3066, 381.
 Pitkänen M. E. *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.*, 1954, 6, 1, 78.
 Pitkänen M. E. *Acta physiol. scand.*, 1956, 38, Suppl. 129, 9.
 Price H. L. *Pharmacol. Revs.*, 1959, 11, 2, 2, 273.
 Price H. L., Price M. L. J. *Lab. und Clin. Med.*, 1957, 50, 5, 769.
 Richardson J. A., Richardson A. K., Brodie O. J., Charles-ton S. C. J. *Lab. and Clin. Med.*, 1956, 47, 5, 832.
 Robinson R., Scott F. D. *Biochem. J.*, 1958, 68, 4, 28.
 Seizo Tsunashima. *J. Physiol. Soc. Japan*, 1959, 21, 1249.
 Shaw E. H. *Biochem. J.*, 1938, 32, 1, 19.
 Sobel H. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1957, 27, 2, 240.
 Udenfriend S. *Pharmacol. Revs.*, 1959, 11, 2, 2, 252.

- Vendsalu A. Acta physiol. scand., 1960, 49, Suppl., 173.
 Valk A. T., Price H. L. J. Clin. Invest., 1956, 35, 118, 837.
 Weil-Malherbe H. Pharmacol. Revs., 1959, 11, 2, 2, 278.
 Weil-Malherbe H., Bone A. D. Biochem. J., 1952, 51, 3, 311.
 Weil-Malherbe H., Bone A. D. Lancet, 1953, 1, 974.
 Weil-Malherbe H., Bone A. D. Biochem. J., 1954, 58, 1, 132.

Определение катехоламинов в моче методом флюоресцентного анализа при помощи прибора ФМ-1

Канд. мед. наук *О. В. Травина*

Биохимическая лаборатория института ревматизма АМН СССР
 (зав. лаб. проф. А. Н. Квятковская, д-р. института действ. член АМН СССР
 проф. А. И. Нестеров)

Проблема катехоламинов, несмотря на ее большое биологическое значение, остается до сих пор недостаточно изученной из-за отсутствия высокочувствительных приборов (флюориметров), позволяющих, при соответствующих методах, отдельно определять адреналин (А) и норадреналин (НА). Широко распространенный колориметрический метод Шоу дает представление лишь о сумме адреналиноподобных веществ и не может поэтому служить целям более глубокого изучения катехоламинов (КА). Мы применили для целей флюориметрического определения катехоламинов опытный флюориметр ФМ-1, сконструированный Московским СКБ биофизических электронных машин, предназначенный для определения витаминов. На чистых растворах А и НА (методика изложена ниже) мы установили, что ФМ-1 позволяет определять концентрации А до 0,003 мкг ■ 1 мл, ■ НА — до 0,005 мкг — 1 мл. Согласно литературным данным разных авторов о концентрации А и НА в моче при определении их флюоресцентным методом (Euler, Floding, 1955; Euler, Lishajko, 1959; Бару, 1962; Меньшиков, 1961, и др.) чувствительность ФМ-1 оказалась достаточной для использования его в этих же целях. Мы воспользовались методикой Эйлер-Флодинга, основанной на свойствах А и НА окисляться с разной скоростью при разном рН среды, несколько видоизменив ее, согласно позднейшим методическим указаниям разных авторов, в том числе и самого Эйлера (Эйлер, Лишайко, 1959; Joshianaga, 1960, и др.). При проведении предлагаемой нами методики требуется соблюдение следующих условий: 1) Посуда для анализа не должна промываться хромовой смесью, а только крепкой серной кислотой (уд. вес 1,84) и обязательно пропариваться. 2) Дистиллированная вода употребляется только перегнанная.

в приборе со стеклянными шлифами. Водопроводная вода предварительно кипятится не менее 30 мин. в открытом сосуде для удаления хлора (если питьевая вода хлорирована) и CO_2 . Срок хранения ее не должен превышать 24 часов (хранение в склянке с притертой пробкой). 3) Реактивы могут применяться только с этикеткой «чистые для анализа». Возобновлять растворы следует каждые 7—10 дней. 4) Флюориметр перед работой устанавливается всегда на одну и ту же чувствительность по стандартному раствору А или подобранному заранее раствору эозина такой концентрации, чтобы стрелка прибора отклонялась на 90—100 делений. 5) В день опыта заранее готовят колонку следующим образом: на дно колонки помещают небольшой кусочек стеклянной ваты или многократно прокипяченной гигроскопической ваты, поверх нее кладут двойной фильтр, на который насыпают 1 г обработанной по Брокману окиси алюминия. После этого через колонку пропускают 10 мл дистиллированной воды.

Ход анализа: из суточной мочи, консервированной 8%-ным раствором H_2SO_4 (из расчета 5 мл на 100 мл мочи), отбирают в колбочку 27 мл, прибавляют 0,5 г этилендиаминтетраацетата (или его натриевую соль) и с помощью 1,8N NaOH под контролем реактивной бумажки быстро (не более 5 мин.) доводят pH мочи до 8,3. Сейчас же выливают ее в подготовленную заранее колонку (при закрытом кране) и осторожно размешивают с окисью алюминия в течение 3 мин. стеклянной палочкой, ждут 2 мин., чтобы осела взвесь, открывают кран и спускают жидкость со скоростью 1—2 мл в 1 мин. Если фильтрация затягивается, колонку вставляют в вакуумную пробирку и с помощью водоструйного насоса отсасывают жидкость. Затем через колонку пропускают 10 мл дистиллированной воды с той же скоростью, тщательно отсасывают воду, закрывают кран и элюируют. Для этого в колонку наливают в два приема по 4—5 мл 0,25N CH_3COOH , каждый раз размешивая ее в течение 2 мин. с окисью алюминия. После осаждения взвеси и просветления жидкости ее спускают в подставленную чистую пробирку. Полученный кислый элюат может храниться в холодильнике не дольше 12—24 часов. Затем элюат разливают в три пробирки по 3 мл в каждую. Первая служит для контроля, вторая для определения А, третья — для определения НА. Далее в две пробирки — 2а и 3а (внешний контроль) вводят по 3 мл 0,25N CH_3COOH , прибавляют в «2а» — 1 мл 0,5M ацетатного буфера с pH 3,6; в 3а — 1 мл 0,5 M ацетатного буфера с pH и определяют (под контролем реактивной бумажки), какое количество должно быть прибавлено в них 22%-ного раствора трифосфата Na, чтобы pH их содержимого равнялся точно pH 3,6 и 6. Такое же количество 22%-ного трифосфата натрия в дальнейшем прибавляют соответственно в пробирки с опытом № 2 и 3. Последовательность ведения анализа представлена в табл. 1.

Таблица 1

Последовательный ход анализа

№ пробирок	Уточнение pH элюата						Окисление элюата	
	элюат, мл	0,5 м ацет. буфер, pH-3,6 мл	0,5 м ацет. буфер, pH-6 мл	22%-ный раствор Na_3PO_4 , мл	Вода дис-тил., мл	0,2%-ный $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, мл	0,5% ZnSO_4 , мл	Смесь 2%-ной ас-корб. кислоты + 20% NaOH 9 ч., мл
I контр.	3	—	—	—	Уточняем по внешнему контролю	—	—	1
II (A)	3	1	—	(0,2)		0,1	0,1	1
III (HA)	3	—	1	(0,1)		0,1	—	1

Примечание 1. После прибавления буферов дальнейшая работа должна проводиться в таком темпе, чтобы от момента прибавления буферов до флюориметрии прошло не более 5—7 мин. Поэтому смесь аскорбиновой кислоты со щелочью готовится заранее до прибавления буферов (она может сохраняться на холоду 15—20 мин). 2. При окислении после прибавления ферроцианида — пробирку № 3 и последовательно ферроцианида и ZnSO_4 — пробирку № 2 — их энергично встряхивают в течение 2 мин. и сейчас же прибавляют смесь аскорбиновой кислоты со щелочью, которая останавливает окисление на стадии флюоресцирующих лютинов (адренолютин и норадренолютин) и тут же флюориметрируют все пробирки.

При флюориметрии применяют в качестве первичного фильтра УФСЗ и вторичного — интерференционный фильтр 541 мкм. Показания флюориметра записывают.

Расчет

Обозначив флюоресценцию содержимого 1-й пробирки (контроль) через x ; содержимого 2-й пробирки (A) через y ; содержимого 3-й пробирки (смесь A и HA) через z , находим истинные величины флюоресценции содержимого опытных пробирок: $A = y - x$; $HA = z - (y - x)$. Найдя по кривой A и HA¹ значение полученных показаний флюориметра в мкг, определяют количество A и HA в испытуемой моче по формулам 1 и 2.

$$A = \frac{D \cdot \alpha_1 \cdot 9 \cdot 9}{3 \cdot 27} = 2 \frac{D \cdot \alpha_1}{3}$$

$$2 \cdot HA = D \cdot \frac{\alpha_2 \cdot 6 \cdot 9}{3 \cdot 27} = 2 \cdot \frac{D \cdot \alpha_2}{3},$$

где: D — суточное количество мочи, α_1 — количество адреналина в опыте (мкг в 1 мл), α_2 — количество HA в опыте (мкг в 1 мл).

¹ Для составления кривой флюоресценции A и HA берут концентрации их растворов от 0,01 мкг/1 мл до 0,001 мкг/1 мл A и от 0,02 мкг/1 мл до 0,002 мкг/1 мл HA и проводят определение по указанной методике, начиная с момента элюции. Как показали наши исследования, имеется линейная зависимость показаний ФМ-1 и растворов A и HA в указанных концентрациях.

б — общее количество элюата мочи, взятое в Отрабатыва-
техоламинов
38 лет. Было
до 63 мкг (в
нем — 8,6 мкг
декс, — от 3,1
в моче, опреде
ными данным
пользовавших
холаминов (Е
Меньшиков, 1

После уста
ские исследов
в острую фазу
курса лечения
у больных им
выраженное,
индекс HA/A
резко повыси
лученные нам
(1958) на бол
стрения болез
ремиссии за
больных ревм
нов в моче у
рушением тер
больных с ал
техоламинов
а именно: оче
личество A, в
Таким обр
ненная нами
флюориметра
HA в моче с
техоламинов
делать какие
бота будет пр

Бару А. М. Б
Меньшиков
Euler U. S., L
Euler U. S., F
Joshinaga K
Lund A. Acta
Michotte L.
Vendsalu A.

6 — общее количество жидкости в пробирках, 9 — общее количество элюата, 3 — количество элюата в опыте, 27 — количество мочи, взятое для опыта.

Отработав методику, мы определили суточное выделение катехоламинов с мочой у 10 здоровых людей в возрасте от 20 до 38 лет. Было установлено, что количество НА колеблется от 17 до 63 мкг (в среднем 40 мкг); А — от 4,5 до 12,7 мкг (в среднем — 8,6 мкг), отношение НА/А, или катехоламиновый индекс, — от 3,1 до 6,6 (в среднем 4,7). Количество катехоламинов в моче, определяемое нашей методикой, совпадает с литературными данными как отечественных, так и зарубежных авторов, пользовавшихся флюоресцентным методом определения катехоламинов (Euler, Floding, 1955; Michotte, 1958; Бару, 1962; Меньшиков, 1961, и др.).

После установления норм нами были проведены динамические исследования катехоламинов мочи у больных ревматизмом в острую фазу заболевания и после проведения ими энергичного курса лечения. Выяснилось, что в активной фазе ревматизма у больных имелось уменьшение количества НА в моче, более выраженное, чем уменьшение количества А, в соответствии с чем индекс НА/А был понижен. После лечения НА и индекс НА/А резко повысились, в то время, как А увеличился умеренно. Полученные нами данные совпадают с исследованиями Мишотта (1958) на больных ревматоидным полиартритом. В период обострения болезни индекс НА/А был низким и возрастал во время ремиссии за счет увеличения НА. Параллельно с изучением больных ревматизмом мы произвели обследование катехоламинов в моче у трех больных с выраженным вегетоневрозом и нарушением терморегуляции центрального происхождения и у двух больных с аллергическим синдромом. Изменения количества катехоламинов в моче носили у них совершенно иной характер, а именно: очень высокое содержание в моче НА, нормальное количество А, в результате чего индекс НА/А был повышен.

Таким образом, из проведенной работы видно, что видоизмененная нами методика Эйлер — Флодинга позволяет при помощи флюориметра ФМ-1 производить раздельное определение А и НА в моче с достаточной точностью. Данные об изменениях катехоламинов при ревматизме пока только предварительные и делать какие-либо выводы мы считаем преждевременным. Работа будет продолжена.

Литература

- Бару А. М. Биохимия, 1962, 27, 2, 260.
 Меньшиков В. В. Лабор. дело, 1961, № 4, 18.
 Euler U. S., Lishaiko F. Acta physiol. scand., 1959, 45, 122.
 Euler U. S., Floding L. Acta physiol. scand., 1955, 33, Suppl. 118.
 Joshinaga K. Japan. J. Med. Progr., 1960, 47, 11, 775.
 Lund A. Acta pharmacol. et toxicol., 1949, 5, 1, 75.
 Michotte L. J. Rev. rhumatisme, 1958, 25, 2.
 Vendsalu A. Acta Med. scand., 1960, 49, Suppl. 173.

К вопросу о флюориметрическом микрометоде определения адреналина и норадреналина в тканях

Ст. научный сотрудник **В. А. Говырин**

Институт эволюционной физиологии имени И. М. Сеченова Академии наук СССР
(дир. — член-корр. АН СССР Е. М. Крепс, Ленинград)

Флюориметрические микрометоды определения адреналина и норадреналина в настоящее время хорошо разработаны и считаются одними из наиболее чувствительных и специфических. Широкому использованию этих методов в исследовательской работе мешает отсутствие высокочувствительных флюориметров, которые в нашей стране пока серийно не выпускаются. С 1961 г. мы пользуемся для определения очень небольших количеств катехоловых аминов в тканях (порядка 0,001 мкг адреналина и 0,003 мкг норадреналина во всей пробе) простым и высокочувствительным флюориметром собственной конструкции, который легко может быть собран во многих лабораториях из стандартных приборов, выпускаемых нашей промышленностью (см. рисунок). Эта установка относится к типу объективных приборов, в основу которых положен принцип последовательного измерения интенсивности флюоресценции испытуемого раствора и раствора, служащего стандартом. Принцип действия прибора заключается в том, что световой пучок от осветителя ОИ-19 проходит через первичный светофильтр ФС-7, добавочную концентрирующую линзу и попадает в кювету с испытуемым раствором, содержащим адренолютин и норадренолютин. Испытуемый раствор, облученный сине-фиолетовой частью спектра (полоса пропускания первичного светофильтра ФС-7 300—440 мкм), начинает флюоресцировать и свет флюоресценции, проходя через вторичный фильтр ЗС-2 с полосой пропускания 500—570 мкм, попадает на фотокатод фотоумножителя ФЭУ 14Б, который питается от высоковольтного стабилизатора ВС-22 или ВС-9. Возникающий на выходе фотоумножителя электрический ток, сила которого пропорциональна освещенности фотокатода, регистрируется гальванометром М-95. Применение фотоумножителя с чувствительным гальванометром позволяет измерять весьма слабые свечения, не прибегая к сложным и дорогостоящим усилительным устройствам, без которых не обойтись, если приемниками света, как это сделано во многих флюориметрах, служат фотоэлементы. Мы испытали ряд ФЭУ прежде, чем остановились на ФЭУ 14Б, который по своей спектральной характеристике и стабильности в работе соответствовал нашей цели¹.

¹ Мы благодарны научному сотруднику Института Д. Г. Флейшману за помощь при подборе типа фотоумножителя.

Из испытанных комбинаций «скрещенных» светофильтров сочетание светофильтров ФС-7 и ЗС-2 оказалось одним из наиболее удачных.

В качестве высокостабильного источника возбуждающего света вместо ртутно-кварцевой лампы мы использовали осветитель для микроскопа ОИ-19 с лампой накаливания СЦ-61 мощностью 20 вт питаемый через стабилизатор от фотоэлектроколо-

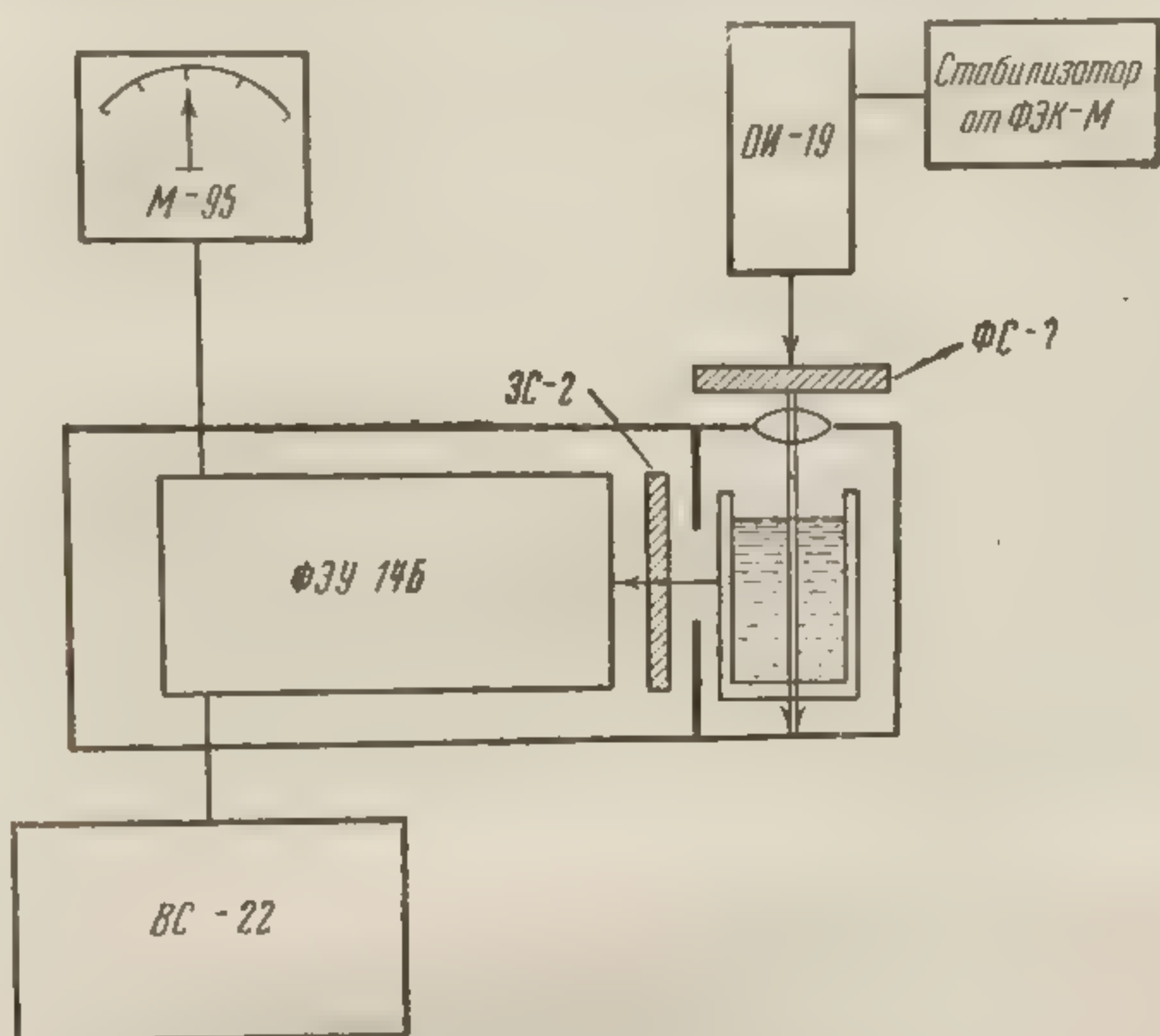


Схема установки для флюориметрии

риметра ФЭК М или ФЭК Н-57. Как известно, лампы накаливания для целей флюориметрии с успехом были применены Д. П. Щербовым и Р. Н. Коржевой (1960).

Испытуемые растворы (5 мл) наливаются в кюветы от фотоэлектроколориметра ФЭК М с толщиной слоя 20 мм. Кюветы ставят на предметное стекло с капелькой глицерина и помещают в световую камеру с зачерненной внутренней поверхностью. В качестве стандарта при производстве измерений используется водный раствор уранина (натриевая соль флюоресцеина) концентрации $1 \cdot 10^{-9}$. Меняя напряжение на фотоумножителе, можно легко регулировать чувствительность прибора. Перед измерением прибор должен прогреться в течение примерно одного часа, в это время производится засветка фотоумножителя с помощью стандартного раствора уранина.

Определение адреналина и норадреналина мы производили по методу Эйлера и Флодинга (Euler, Floding, 1955), после адсорбции катехоловых аминов на колонках с окисью алюминия по способу Эйлера и Лишайко (Euler, Lishajko, 1959). В этот

метод нами были внесены некоторые изменения, облегчающие определение очень небольших количеств катехоламинов.

Испытав различные режимы окисления адреналина и норадреналина феррицианидом по способу Эйлера и Флодинга (1955), мы пришли к выводу, что более стабильные результаты при этой реакции можно получить, окисляя катехоламины в течение 2 мин. при $pH = 6,5$ (окисляются адреналин и норадреналин полностью) и в течение 4 мин. при $pH = 3,0$ (окисляется полностью адреналин и 12% норадреналина). После добавления комбинированного раствора пробы следует выдерживать до измерения строго определенное время. Это необходимо потому, что при измерении очень слабых концентраций катехоламинов начинает играть значительную роль собственная флюоресценция самих реактивов, которая зависит от присутствия аскорбиновой кислоты и меняется во времени. Мы выдерживали пробы 10 мин. Изучив влияние различных концентраций щелочи на интенсивность и стабильность флюоресценции, мы увеличили рекомендуемую Эйлером и Флодингом (1955) концентрацию щелочи в измеряемых растворах в четыре раза, благодаря чему интенсивность флюоресценции заметно возросла.

Литература

- Щербов Д. П. и Коржева Р. Н.—В кн.: Методы люминесцентного анализа, Минск, 1960, стр. 43.
Euler U. S. v., Floding J. Acta physiol. scand., 1955, 33, Suppl. 118, 45.
Euler U. S. v., Lishajko F. Acta physiol. scand., 1959, 45, 122.

О методах определения метилированных продуктов обмена катехоламинов в моче

Канд. мед. наук **В. В. Меньшиков, Т. Д. Большакова**

Межклиническая гормональная лаборатория
при Госпитальной терапевтической клинике (дир. — действ. член АМН СССР
проф. А. Л. Мясников) 1-го Московского ордена Ленина медицинского института
им. И. М. Сеченова

Для изучения ряда патологических состояний значительный интерес представляют данные о функциональном состоянии симпато-адреналовой системы. Количественное определение свободных катехоламинов в моче может дать лишь приблизительное представление о деятельности мозгового слоя надпочечников и симпатического отдела нервной системы. Более полное и более

правильное пр
учете данных
крови и моче.
Обмен кате
путям, причем
место, окислите
вергаются уже
ведет к образов
обнаруживаемы
ляются путями

Наиболее з
техоламинов в
ванилил минда
ния и окислите
норметанефрин
Вместе они сос
денной в виде
лина (Kirshner
1961; Armstrong

Следователи
в 3-м положени
ляет коснуться
адреналина.

К настоящей
ная литература
аминов.

Большинстве
Armstrong et al
мочи ограничи
дуемого мяса,
держат вани

Другие авт
улучшающие
других фенол
диеты (Gitlow,

Мочу лучше
сбора мочи 3
HCl (Dresse,
1959).

В кислой с
ная кислота м
лет. Для опре
нов сбор мочи

(Pisano et al.,
Для выско
лотный гидрол
кипящую вода

правильное представление может быть получено только при учете данных о продуктах обмена катехоламинов в тканях, крови и моче.

Обмен катехоламинов в организме идет по трем основным путям, причем оксиметилирование занимает среди них ведущее место, окислительному дезаминированию значительно легче подвергаются уже метилированные продукты. Хиноидное окисление ведет к образованию биологически активных продуктов, почти не обнаруживаемых в моче, тогда как первые два пути обмена являются путями инактивации основной массы катехоламинов.

Наиболее значительными фракциями продуктов обмена катехоламинов в моче являются 3-метокси-4-оксиминдальная (или ванилил миндальная кислота) (ВМК), продукт оксиметилирования и окислительного дезаминирования, а также метанефрин и норметанефрин (МН и НМН) — продукты оксиметилирования. Вместе они составляют 80—85% радиоактивности (рис. 1), введенной в виде меченого по углероду адреналина или норадреналина (Kirshner et al., 1961; Schayer, 1951; Ziegler, 1960; Dresse, 1961; Armstrong, McMillan, Show, 1957).

Следовательно, количественное определение метилированных в 3-м положении продуктов обмена катехоламинов в моче позволяет коснуться главных конечных метаболитов адреналина и норадреналина.

К настоящему времени накопилась уже довольно значительная литература по методам определения метаболитов катехоламинов.

Большинство авторов (Gitlow et al., 1960a; Ziegler, 1960; Armstrong et al., 1957) рекомендуют за сутки до начала сбора мочи ограничить или даже совсем устранить из пищи обследуемого мясо, овощи, фрукты, кофе, продукты и лекарства, содержащие ванилин.

Другие авторы, внося некоторые изменения в методики, улучшающие разделение продуктов обмена катехоламинов от других фенольных кислот, отказываются от предварительной диеты (Gitlow, Kruk, 1960b; Dresse, 1961).

Мочу лучше собирать в кислой среде, добавляя в сосуд для сбора мочи 3 N HCl (Gitlow et al., 1960a) концентрированную HCl (Dresse, 1961) или уксусную кислоту (Sandler, Ruthven, 1959).

В кислой среде и при низкой температуре ванилил-миндальная кислота может сохраняться в моче в течение месяцев и даже лет. Для определения метилированных аналогов катехоламинов сбор мочи также производится в кислой среде — 6 N HCl (Pisano et al., 1962).

Для высвобождения связанных продуктов применяется кислотный гидролиз: рН проб доводят до 1—2 и помещают их в кипящую водяную баню (на 10—30 мин.).

С целью выделения интересующих нас веществ из суммы всех других продуктов, имеющих в моче, применяют либо насыщение порции мочи хлористым натрием (Dresse, 1961; Studnitz, 1959; Woiwod, Knight, 1961; Weise et al., 1961), либо активированным силикатом магния (Sunderman et al., 1960), либо преципитатом $Al(OH)_3$ гидроокиси алюминия (Sandler, Ruthven, 1959). Нередко для этих же целей используются ионообменные смолы (Robinson, Smith, 1960; Kirshner, 1960; La Brosse et al., 1958).

Перед экстракцией, в зависимости от кислотных свойств исследуемых веществ, в пробах создается различная концентрация водородных ионов.

Для кислых продуктов (ВМК) и нейтральных продуктов (3-метокси-4-оксифенилэтилгликол) производится подкисление мочи до pH 0,5—2 (Studnitz, Hanson, 1959; Gitlow et al., 1960; Klein, Chernaik, 1961). Для выделения продуктов с основными свойствами (МН и НМН) — pH доводится до величины 5—10 (Axelrod et al., 1959; Bertler et al., 1959; Joshinaga et al., 1961, и др.).

Экстракция проводится чаще всего этилацетатом, хорошо экстрагирующим фенольные кислоты, причем более полная экстракция достигается путем дробного ее осуществления. Для дальнейшего электрофоретического или хроматографического исследований, этилацетатный экстракт обычно выпаривается досуха в легком токе воздуха при 40—50° С (Goodall, Berman, 1960; Jacobe et al., 1961; Studnitz, Hanson, 1959; Weise, McDonald, Iton et al., 1961).

Для колориметрических методик и окисления в ванилин из этилацетатных экстрактов проводится экстракция в водные фазы (10%-ный раствор K_2CO_3), в которых и производится дальнейшее определение (Gitlow, Kruk, et al., 1960; Pisano, Crout, Abraham, 1962).

Применяется также экстракция эфиром (Woiwod, Knight, 1961; Ziegler, 1960; Bray, Thorpe, White, 1950), этилендихлоридом (La Brosse et al., Axelrod et al., 1959).

К числу наиболее употребительных способов разделения метаболитов катехоламинов относятся:

- а) хроматография на бумаге;
- б) адсорбционная хроматография на ионообменных смолах;
- в) электрофорез на бумаге.

В 1948 г. Джеймс (James) применил хроматографию для определения адреналина, норадреналина и метанефрина. Для исследования фенольных кислот методику бумажной хроматографии впервые применили Брей, Торп, Вайт в 1950 г. Ими разработан ряд сольвентных систем, найдены R_f , подобраны соответствующие красители для выявления многих фенольных кислот. Но основным методом для определения метилированных

продуктов катехоламинов в моче, которым с небольшими модификациями пользуется большинство авторов и сейчас, является метод Армстронга, Макмиллана и Шоу (1957) — двухмерная бумажная хроматография. Армстронг с сотрудниками выделили из мочи 49 фенольных кислот, 23 из которых были идентифицированы еще в 1956 г.

В методике Армстронга применяются две сольвентные системы. Состав первой: изопропиловый спирт, NH_4OH концентрированная, и вода (соотношения 8 : 0,2 : 1,8).

Вторая сольвентная система состоит из смеси бензола, пропионовой кислоты и воды (100 : 75 : 5).

Этот метод подвергся некоторой модификации со стороны многих авторов и употребляется, по литературным данным, довольно широко.

Джекоб с сотрудниками (Jacob, Sobel, Henry, 1961) применили две последовательные однонаправленные хроматограммы в 5%-ном растворе аммония, с окраской 2—6-дихлорхинонхлорамидом и боратом натрия.

Дресе (1961) модифицировал II систему, применив смесь бутанола, уксусной кислоты и воды (8 : 2 : 2), и получил разделение более четкое, чем Армстронг.

Адсорбционная хроматография на ионообменных смолах дает возможность не только избавиться от всяких примесей в исследуемом материале, но и позволяет элюировать при определенных условиях (различные pH, различные экстракторы) только исследуемое вещество.

Кишнер (1960), исследуя меченые по углероду адреналин и норадреналин и продукты их обмена, для выделения основных фракций использовал Амберлит (Amberlite IRC-50), для кислых и нейтральных — Дауэкс-1 в ацетатной форме.

Сандлер, Рутвин (1959), Пизано (1960), Ла Броссе с сотрудниками (1961) употребляли другой тип амберлита (Amberlit CG-50) для выделения продуктов обмена катехоламинов с последующим переводом в ванилил с помощью периодатного окисления.

Вайзе, Макдональд, Ла Броссе (1961) для выделения ванилил-миндальной кислоты употребляли Дауэкс-1, Робинсон, Смит (1962) — употребляли Дауэкс (Dowex-50) с последующей двухмерной хроматографией.

Смолы употребляются чаще в ацетатной форме, с величиной просеивания 200—400 меж. Элюция с них проводится 1 М формамидом, 4 N NH_4OH , этанольным аммонием и т. д. в зависимости от элюируемого вещества.

Электрофорез мочевых продуктов обмена катехоламинов проводится в буферах с малой ионной силой — либо в пиридиновом (пиридин — уксусная кислота — вода = 30 : 4 : 996), либо

в ацетатном буфере с рН 6 и (5 мл ледяной уксусной кислоты, 995 мл воды).

Применяется высоковольтный электрофорез с напряжением 1900—2000 в (Zeisel, 1961), 2500—3000 в (Ioshinaga, Iton et al., 1961), 2000 в (Studnitz, Hanson, 1959), с силой тока соответственно 35—60 мА, 8—12 мА; 100 мА.

Ток пропускается в течение от 1 часа 45 мин. до 3 часов. Необходимо охлаждение всей системы от 0 до +4° С.

Клайн и Чернаик (Klein, Chernaik, 1961) проводили электрофоретическое разделение с силой тока в 0,5 мА на ленту в течение 17 часов, напряжением в 300—400 в. Ванилил-миндальная кислота в условиях последнего метода продвигается от места нанесения примерно на половину пути к аноду.

Количественное определение метаболитов КА производится различными способами. Для выявления этих веществ на хроматограммах и фореграммах используют способность их образовывать ярко-окрашенные соединения с диазотированным ларанитроанилином, диазотированной сульфаниловой кислотой, 2—6-дихлорхинонхлорамидом. Окрашенные пятна затем элюируются и исследуются спектрофотометрически. Элюция диазосоединений после обработки р-нитроанилином чаще всего проводится метанольной щелочью, и спектрофотометрирование ведется при 520—550 мкм (Bray et al., Dresse, 1961; Studnitz Hanson 1959; Weise et al., 1961, и др.).

Как кислые, так и основные продукты могут быть подвергнуты окислению периодатом натрия или феррицианидом калия, в результате чего 90—100% этих продуктов переводятся в ванилин, который затем подвергается спектрофотометрии при 350—360 мμ (Sandler, Ruthven, 1959; Pisano, 1960; Pisano et al., 1962; Sunderman et al., 1960).

Некоторые авторы (Gitlow et al., 1960a; Berman, Pettit, 1961) хроматограммы и фореграммы подвергают денситометрии с последующим планиметрическим исследованием.

Для количественного определения метанефрина и норметанефрина употребляется также флюориметрический метод, в котором обработанная моча с рН=5—7,2 подвергается окислению йодным раствором с добавлением щелочи, аскорбиновой кислоты и уксусной кислот и затем флюориметрируется. Для разделения метанефрина и норметанефрина употребляются окисление при различных рН (7,2 и 5,3), различные фильтры испускания и поглощения и фактор времени (МН—3—10 мин.; НМН—1 час) (Bertler et al., 1959; Randrup, 1961).

При изучении некоторых из описанных методик с помощью доступных нам приборов и реактивов у нас создалось впечатление, что из методов разделения продуктов обмена катехоламинов в моче наиболее быстрым и поэтому наиболее удобным для клинических лабораторий является высоковольтный электро-

форез. Он дает возможность провести определение с начала до конца в течение одного рабочего дня. Методом электрофореза гораздо четче выделяется фракция ванилил-миндальной кислоты. В то же время, при отсутствии специального аппарата для

высоковольтного фореза, можно применять электрофорез и при более низком напряжении порядка 300—400 в. В этом случае результаты исследования могут быть получены на следующие сутки.

Метод перевода в ванилин позволяет проводить количественные определения при отсутствии стандартов метилированных производных катехоламинов.

Учитывая сказанное выше, мы проводили исследование ванилил-миндальной кислоты в моче следующим образом.

Порция мочи объемом 1 мл доводится до pH-2 с помощью 1 N HCl. Затем добавляется 1 мл насыщенного раствора NaCl, проводится экстракция этилацетатом (две порции по 4 мл). Каждый раз экстракция проводится путем встряхивания в течение 1 мин., отстаивания в течение 20 мин. и центрифугирования. Верхний прозрачный этилацетатный слой отбирается в другую колбочку. Этилацетатный экстракт упаривается досуха в легком токе воздуха при 43°С. Сухой остаток количественно переносится в 0,2 мл абсолютного этанола на бумажную (хроматографическая бумага WF-1) ленту шириной 4, длиной 43 см, на расстоянии 13,5—14 см от катодного конца ленты. Электрофорез ведется в ацетатном буфере, состоящем из 5 мл ледяной уксусной кислоты на 995 мл воды. Сила тока — 1 mA на ленту, напряжением — 380—400 в. Электрофоретическое разделение длится 17—18 часов. Затем ленты фиксируются в течение 30 мин. при 80°С и опрыскиваются диазотированным паранитроанилином. Раствор красителя готовится следующим образом: 1 объем раствора, содержащего 0,1 г паранитроанилина, 2 мл концентрированной H_2SO_4 и 98 мл воды соединяется ex tempore на холоду с одним объемом 0,2%-ной $NaNO_2$, перемешивается и затем к этой смеси добавляется два объема 10%-ного K_2CO_3 . Все компоненты этого раствора красителя хранятся на холоду, сливаются непосред-

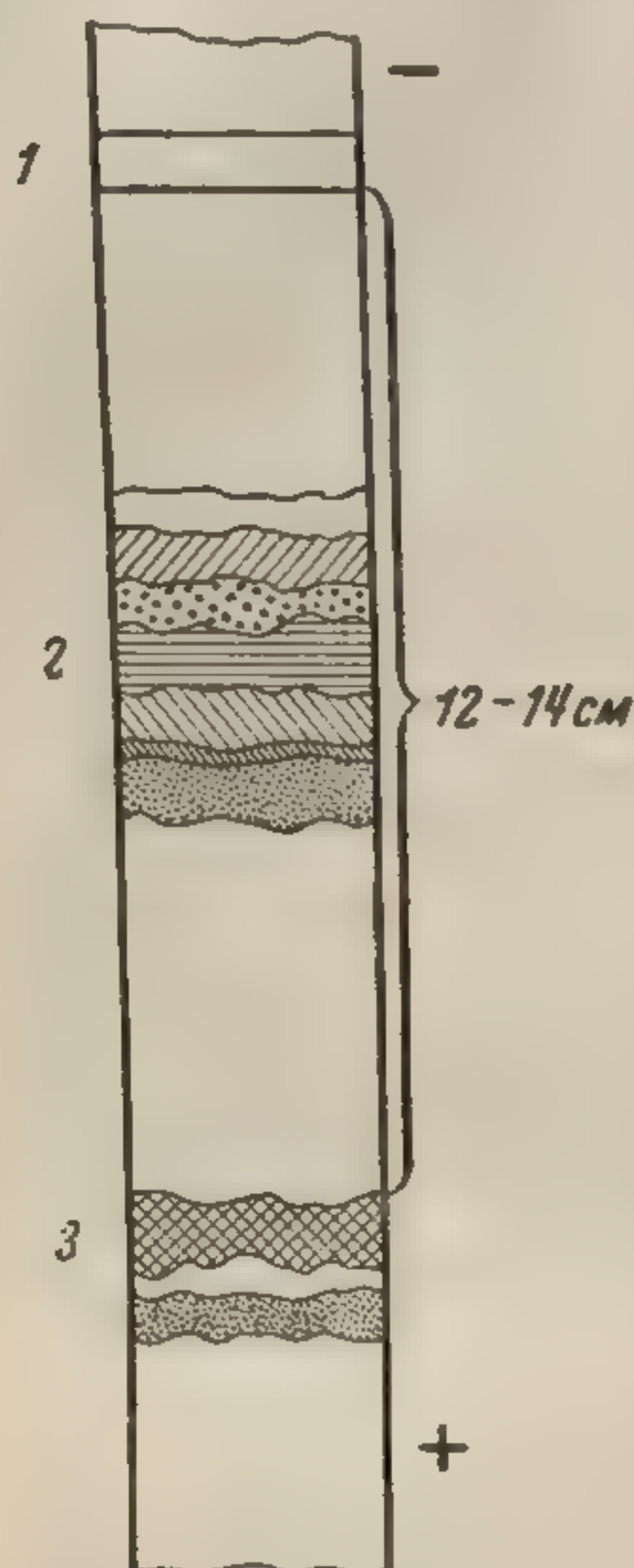


Рис. 2. Схема расположения фенольных кислот на фореграмме: знак «плюс» — положительный полюс; знак «минус» — отрицательный полюс

1 — место нанесения экстракта; 2 — группа идентифицированных и неидентифицированных кислот; 3 — ванилил-миндальная кислота

рыскиваются диазотированным паранитроанилином. Раствор красителя готовится следующим образом: 1 объем раствора, содержащего 0,1 г паранитроанилина, 2 мл концентрированной H_2SO_4 и 98 мл воды соединяется ex tempore на холоду с одним объемом 0,2%-ной $NaNO_2$, перемешивается и затем к этой смеси добавляется два объема 10%-ного K_2CO_3 . Все компоненты этого раствора красителя хранятся на холоду, сливаются непосред-

Ванилил-миндальной кислоты. Для количественного определения из фореграммы берется одна часть 20-но-



Рис. 3

Ордината — экстинкция; абсцисса — длина волны в мкм. Синтезированная ванилил-миндальная кислота стандарта вани-

длится один час, при длине волны 500 мкм. Для количественного определения берется одна часть 20-но-го стандарта ванилина. Показатели адсорбции катехоламинов (любезно предоставлены), соответствующие стандарту с максимумом в 250 мкм с максимумом в 250 мкм. Стандарты исследованы в хроматографическом диапазоне, указанном на рисунке. Показатели адсорбции стандартов

венно перед опрыскиванием, смесь сохраняет годность в течение 2—3 мин.

Ванилил-миндальная кислота выявляется в виде полосы фиолетового цвета на расстоянии 12—14 см от места нанесения (рис. 2). Для количественного определения эти полосы вырезаются из фореграммы и элюируются 4 мл смеси, состоящей из одной части 2%-ной Na_2CO_3 и двух частей метанола. Элюция

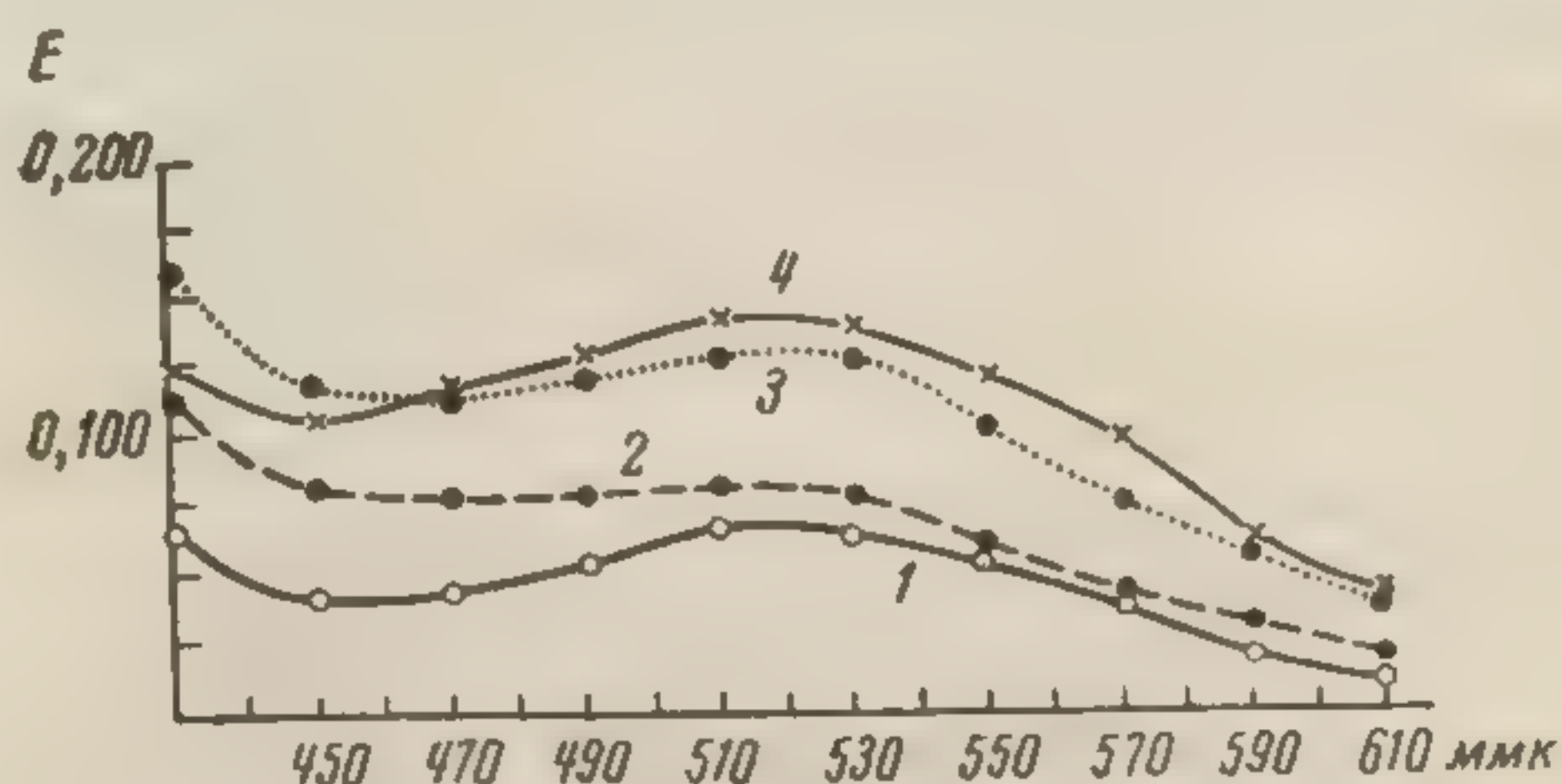


Рис. 3. Спектр ванилил-миндальной кислоты

Ордината — экстинкция в делениях шкалы СФ-4; абсцисса — длины волн в мμ. 1 — спектр стандарта ванилил-миндальной кислоты, синтезированной в гормональной лаборатории; 2 — спектр ванилил-миндальной кислоты из мочи больного; 3 — спектр ванилил-миндальной кислоты из мочи с добавкой ее стандарта; 4 — спектр стандарта ванилил-миндальной кислоты из лаборатории Штуднитца

длится один час, после чего измеряется его адсорбция на СФ-4 при длине волны 520 мμ в кюветах с толщиной слоя 1 см против воды. Для контроля производится элюция 4 мл метанольной щелочи части опрысканного красителем чистого участка фореграммы. Показатели контроля вычитаются из показателей проб опыта.

Спектры адсорбции нашего стандарта (приготовленного с помощью канд. хим. наук В. Е. Лиманова), стандарта Штуднитца (любезно предоставленного нам канд. мед. наук Т. Б. Берецовым), соответствующего пятна из фореграммы мочи и мочи с добавкой стандарта, дали идентичные пики в области 510—550 мμ с максимумом 520—530 мμ (рис 3).

Стандарты исследовались нами также с помощью двухмерной хроматографии на бумаге. На хроматограммах были получены пятна, имеющие фиолетовую окраску, обладающие R_f в диапазоне, указанном в литературе для ВМК, и идентичные по своему положению на хроматограмме как синтезированному нами стандарту, так и стандарту Штуднитца.

Показатели адсорбции проб, содержащих различные количества стандартов, выявили линейную зависимость по закону

Ламберта-Бэра в диапазоне концентрации от 0,5 до 4 мкг. Величины выхода добавленных стандартов (в среднем 85%) и расхождения параллельных (в среднем 3,51%) удовлетворительны.

Описанным методом была обследована группа здоровых людей (20 человек) с колебаниями содержания ВМК в моче от 0,7 до 3,8 мг/сутки (или 0,6—3 мкг/мг креатинина). Из 19 человек с инфарктом миокарда, обследованных динамически, значительные подъемы содержания ВМК (до 7,5 мг/сутки) наблюдались чаще всего в первые пять суток от начала заболевания, а в более поздние строки (до 10 мг/сутки) лишь при развитии осложнений.

При относительно благополучном течении инфаркта миокарда, величины содержания ванилил-миндальной кислоты не превышали таковых у здоровых людей, но всегда были выше в первые сутки заболевания.

Среди 18 больных с подозрением на гормонально-активные опухоли мозгового слоя надпочечников лишь у двоих обнаружены особенно высокие цифры содержания ВМК — 29,2 мг/сутки (26 мкг/мг креатинина) и 8 мг/сутки (6,8 мкг/мг креатинина). У обоих больных наличие параганглиомы и симпатобластомы было доказано — в одном случае на секции, во втором случае — на операции.

Литература

- Armstrong M. D., McMillan A., Shaw K. W. F. *Biochim. et biophys. acta*, 1957, 25, 422.
Armstrong M. D., Shaw K. N. F., Wall P. E. J. *Biol. Chem.*, 1956, 218, 293.
Axelrod J., Kopin I. J., Mann J. D. *Biochim. et biophys. Acta*, 1959, 36, 576.
Barac G. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1962, (1961), 155, 10, 2040.
Berman M. L., Pettit J. A. J. *Labor. Clin. Med.*, 1961, 57, 126.
Bertler A., Carlsson A., Rosengren E. *Clin. chim. Acta*, 1959, 4, 456.
Bray H. G., Thorpe W., White R. *Biochem. J.*, 1950, 46, 271.
Crout J. R., Pisano J. J., Sjoerdsma A. *Clin. Res.*, 1960, 8, 24.
Dresse A. J. *Pharmac. Belgique*, 1958, 16, 5—6, 217.
Gitlow S. E., Khassis S., Cohen G., Mendlowitz M. *Clin. Res.*, 1959, 7, 237.
Gitlow S. E., Ornstein L., Mendlowitz M., Khassis S., Kruk E. *Amer. J. Med.*, 1960, 28, 921.
Gitlow S. E., Mendlowitz M., Khassis S., Cohen G., Sha J. *J. Clin. Invest.*, 1960a, 39, 221.
Gitlow S. E., Kruk E. J. *Clin. Invest.*, 1960, 39, 990.
Goodall M. C., Berman M. L. *J. Clin. Invest.*, 1960, 39, 1533.
Greenberg R. E., Garden L. I. *Pediatrics*, 1959, 24, p. 683.
Joshinaga K., Itoh C., Ishida N., Sato T., Wada I. *Nature (Engl.)*, 1961, 191, 4788, 599.
Itoh C., Joshinaga K., Sato J., Ishida N., Wada J. *Nature (Engl.)*, 1962, 193, 4814, 477.

- Jacobs S. L., Henry R. J., Sobel C. J. Clin. Endocrinol. and Metabol. 1961, 21, 3, 315.
- James W. O. Nature (Engl.), 1948, 161, 851.
- Kirshner N., Terry L., Pollard D. D. Arch. internat. pharmacodyn., 1961, 131, 3, 421.
- Kirshner N. Ciba symposium on Adrenergic mechanism. London, 1960, 45.
- Klein D., Chernaik J. N. Clin. chim. Acta, 1961, 7, 3, 257.
- La Brosse E. K., Weise V. K., McDonald R. K. Clin. chim. Acta, 1961, 6, 79.
- La Brosse E. K., Axelrod J., Sjoerdsma A. Fed. Proc., 1958, 17, 386.
- Pisano J. J., Crout J. R., Abraham D. Clin. chim. Acta, 1962, 7, 285.
- Pisano J. J., Clin. chim. Acta, 1960, Suppl. 406.
- Randrup A. Clin. chim. Acta, 1961, 6, 583.
- Robinson R., Smith P. Clin. chim. Acta, 1962, 7, 29.
- Robinson R., Smith P. Nature (Engl.), 1960, 16, 4720, 240.
- Robinson R., Ratcliff N., Smith P. J. Clin. Pathol., 1959, 12, 541.
- Sandler M., Ruthven C. R. J.—Lancet, 1959, 1, 114.
- Schayer R. W. J. Biol. Chem., 1951, 192, 2, 875.
- Sjoerdsma A., Leeper L. C., Terry L., Udenfriend S. J. Clin. Invest. 1959, 38, 1, 31.
- Smith P., Schweitzer P., Wortis S. B. Fed. proc., 1959, 18, 145.
- Studnitz von W., Hanson A. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1959, 11, 101.
- Studnitz von W.—Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1960, 12, suppl. 48.
- Sunderman F. W., Cleveland P. D., Law N. C., Sunderman F. W. Clin. chim. Acta, 1960, 5, 396.
- Weise V. K., McDonald R. K., La Brosse E. K. Clin. chim. Acta, 1961, 6, 79.
- Woiwod A. J., Knight R. J. Clin. Pathol., 1961, 14, 502.
- Zeisel H. Z. Kinderheilkunde, 1961, 86, 1, 89.
- Ziegler W. Helv. Med. Acta, 1960, 27, 465.

К вопросу о характеристике веществ, обнаруживаемых в крови адсорбционно-колориметрическим методом

Ст. научн. сотр. **М. М. Эйдельман**
и мл. науч. сотр. **М. Р. Озерова**

Украинский институт экспериментальной эндокринологии
(дир.— канд. мед. наук С. В. Максимов)

На определенном этапе развития исследований адреналине-
мни получил распространение адсорбционно-колориметрический
метод Шоу (Shaw, 1938), имевший ряд преимуществ перед ра-
нее разработанными. Однако в дальнейшем выяснилось, что
содержание адреналина (А) в крови в 100—1000 раз меньше,
чем обнаруживается адсорбционно-колориметрическим мето-
дом (АКМ).

Возникает вопрос, имеет ли данный метод лишь исторический интерес, или он может быть использован для характеристики функционального состояния симпато-адреналовой системы с учетом того, что пока еще не идентифицированы обнаруживаемые им вещества?

С целью выяснения этих вопросов мы в данной работе предприняли попытку изучения некоторых свойств веществ, определяемых АКМ в крови. Объектом исследования служила кровь людей¹ с заболеваниями, при которых можно ожидать повышения адреналинемии (тиреотоксикоз, феохромоцитома), или асимметрии этого показателя (диэнцефальный синдром, гирсутизм, и др.). Для выявления близости указанных веществ к адренэргическим мы в одной серии опытов исследовали параллельные пробы крови различными методами: по Шоу определяли восстановленную фракцию (ВФ); по А. М. Утевскому и М. Л. Бутом (1949) — обратимо окисленную фракцию (ОФ); флюориметрическим методом [разработанным В. О. Осинской (1957) для тканей] — количество А и норадреналина (НА); фармакологическим (на изолированном ухе кролика по Кравкову-Писемскому) — сосудосуживающую активность (ССА) цельной крови.

В другой серии опытов мы применили электрофорез на бумаге (1963) для разделения веществ, адсорбированных по методике Шоу из безбелкового фильтрата крови на гидроокиси алюминия.

При сопоставлении результатов исследования разными методами крови 44 больных получены следующие данные. Как видно из рис. 1, наиболее часто совпадало отсутствие ВФ, ОФ и А (сектор III). У ряда же лиц, у которых были обнаружены ВФ или ОФ с коэффициентом специфичности (КСп), превышающим 2, т. е. характерным для А, лишь в небольшой части исследований найден этот катехоламин флюориметрическим методом (секторы I и II). Следовательно, в крови могут содержаться вещества с КСп, характерным для А, но не идентичные ему. С помощью АКМ нельзя дифференцировать А от НА. Наши наблюдения, проведенные с чистыми препаратами катехоламинов, показали, что в присутствии катализаторов окисления НА может определяться как А с КСп, большим 2.

После сопоставления ССА крови с наличием ВФ и ОФ наиболее четкие данные получены при диэнцефальном синдроме. Так, у 9 из 14 лиц, у которых были кризы по типу «адреналиновых», обнаружена одноименная асимметрия при определении ВФ, ОФ и ССА в крови, взятой из локтевых вен обеих рук. Так, из рис. 2 видно, что у больного Р-ч большей ССА крови, взятой

¹ Клиническое обследование больных проводилось Е. П. Тихоновой и Д. П. Осадчим

сплошь, соответст
ние ОФ с этой
характера указ
Амтывая 19
копления в мыш

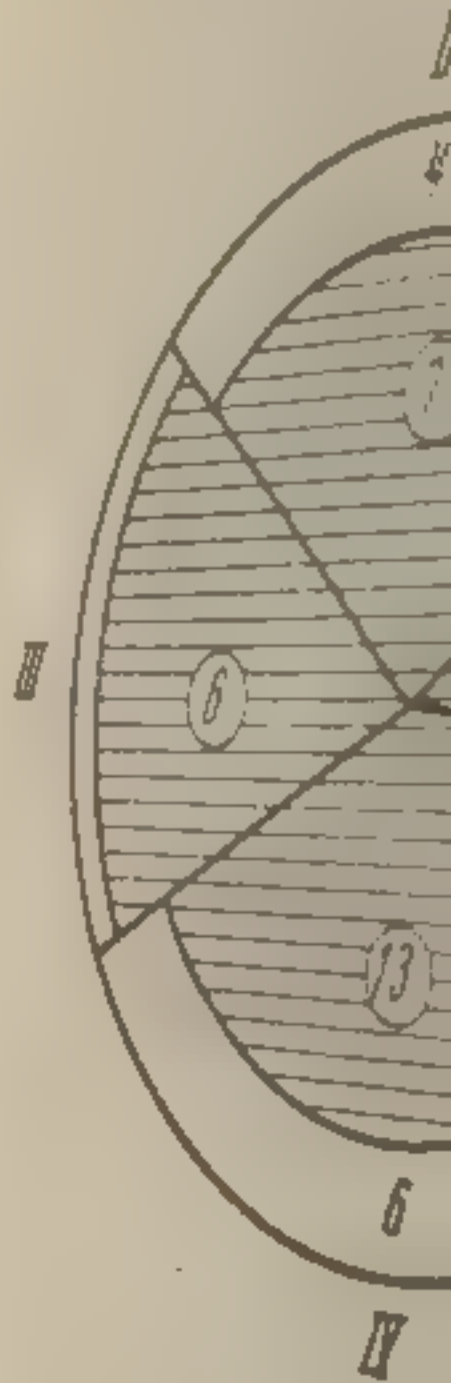


Рис. 1. Результаты сопоставления полученных адсорбированных веществ флюориметрическим и флюориметрическими методами

I — число наблюдений, в которых ВФ с КСп > 2; II — число наблюдений, в которых обнаружены ВФ и ОФ; III — число наблюдений, в которых обнаружены ВФ и ОФ с КСп < 2. Заштрихованные сектора — число наблюдений, в которых флюориметрическим методом

при раздражении что аналогичные проявление «с» С помощью являемые из логично А к ан ССА в ко бавлении к скорости к ра ваемые АКМ

справа, соответствует больший уровень ВФ и меньшее содержание ОФ с этой же стороны. При отсутствии кризов такого характера указанная асимметрия наблюдалась лишь у 3 из 17 лиц. Учитывая данные А. М. Утевского и М. Л. Бутом (1949) о накоплении в мышце ВФ, наряду с уменьшением количества ОФ

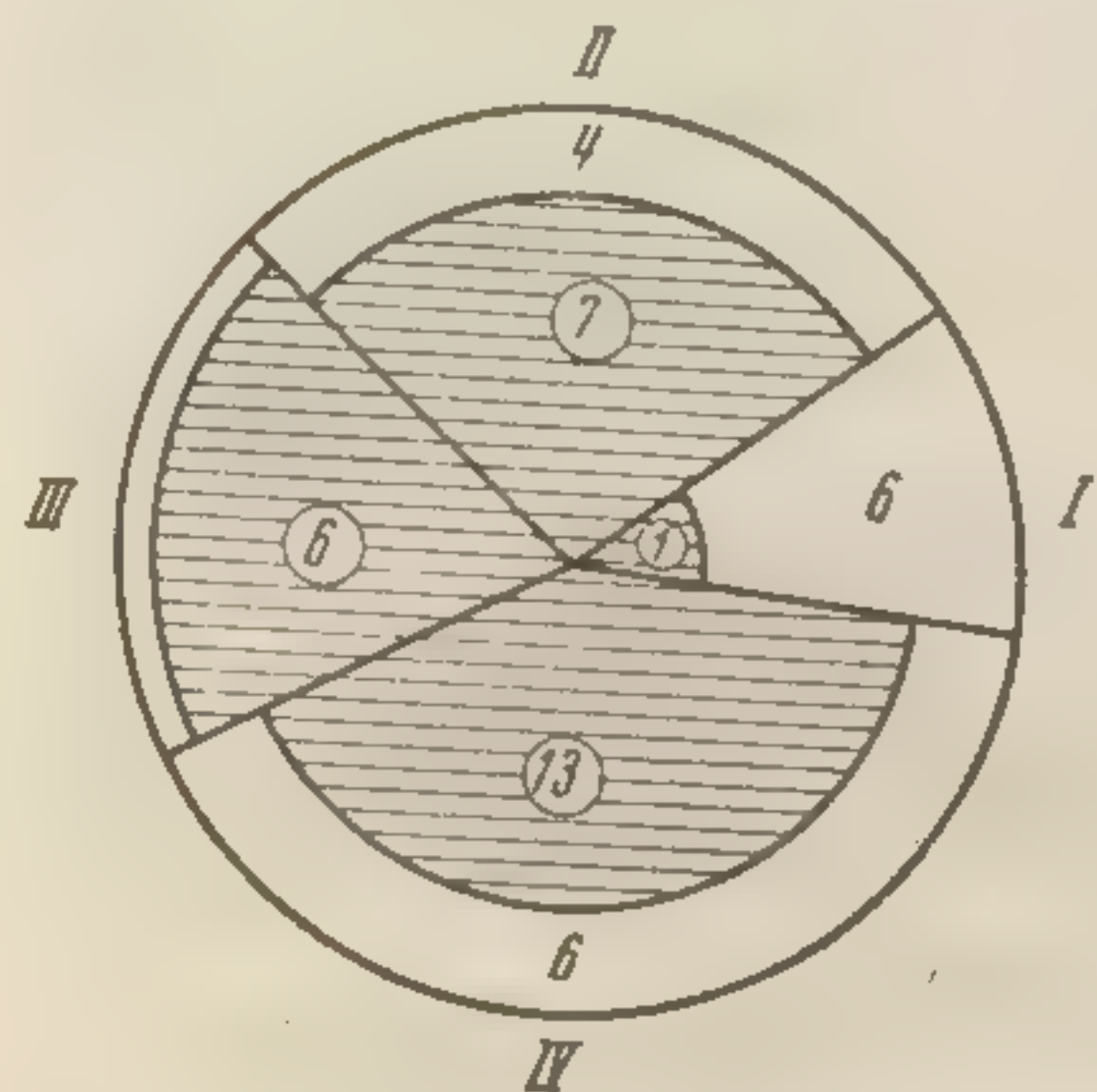


Рис. 1. Результаты сопоставления данных полученных адсорбционно-колориметрическим и флюориметрическим методами

I — число наблюдений, в которых обнаружена ВФ с $КСп > 2$; II — число наблюдений, в которых обнаружена ОФ с $КСп > 2$; III — число наблюдений, в которых не обнаружены ВФ и ОФ; IV — число наблюдений, в которых обнаружены ВФ или ОФ с $КСп < 2$. Заштрихованная площадь — число наблюдений, в которых обнаружено соответствие с результатами исследования флюориметрическим методом. Цифры в секторах — число больных

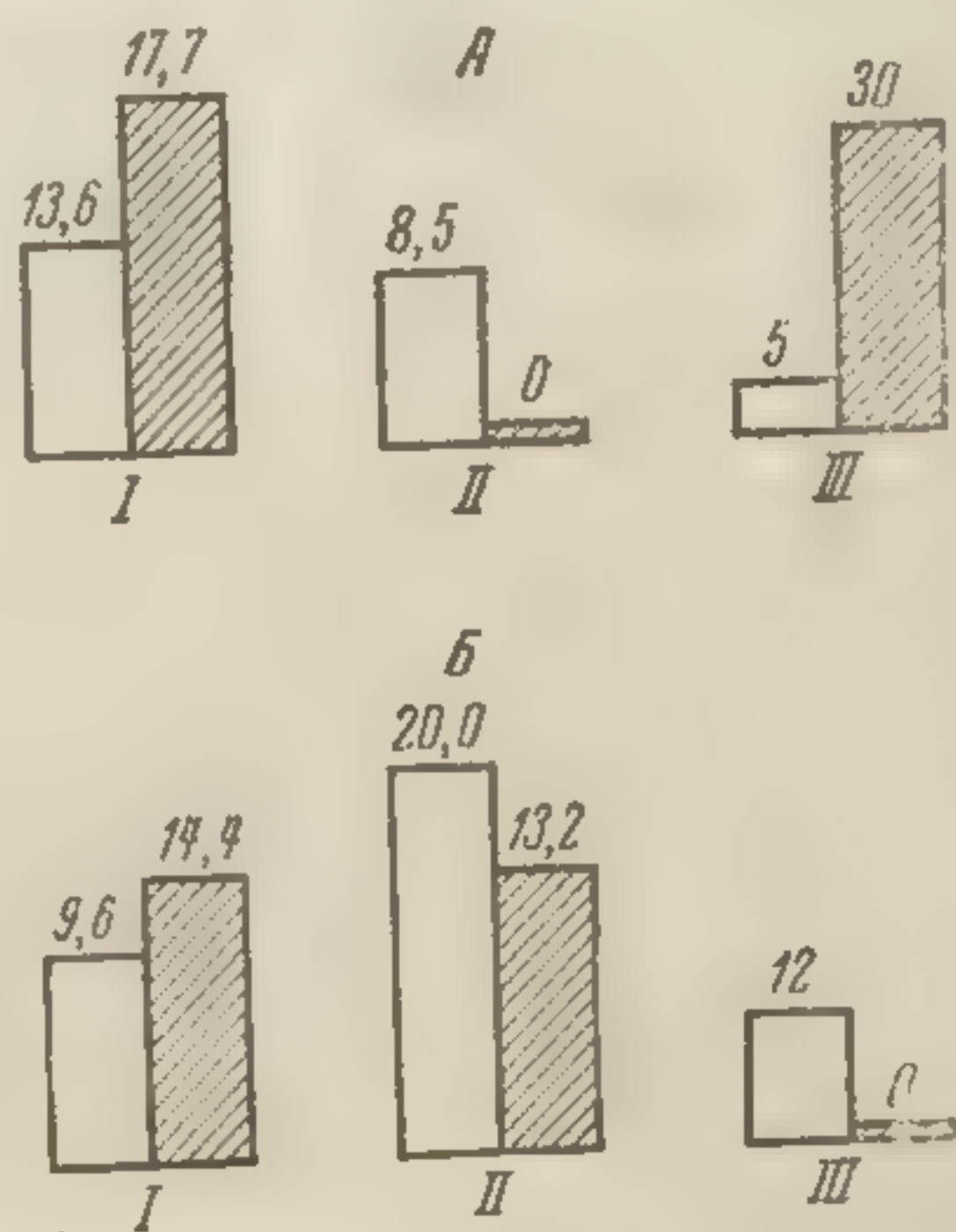


Рис. 2. Асимметрия содержания восстановленной фракции (ВФ), обратимо окисленной фракции (ОФ) в крови и ее сосудосуживающей активности при дисэнцефальном синдроме

A — больной Р-4 (с кризами); B — больной П-1 (без кризов). Белые столбики — левая рука; заштрихованные — правая рука. I — содержание ВФ (в $мкг\%$); II — содержание ОФ (в $мкг\%$); III — сосудосуживающая активность (в каплях)

при раздражении симпатического нерва, можно предположить, что аналогичные сдвиги, наблюдавшиеся нами у больных, есть проявление «симпатического» эффекта.

С помощью электрофореза удалось разделить вещества, выделяемые из крови, на две фракции — одну мигрирующую аналогично А к катоду, другую — к аноду. Обе фракции не обладали ССА в концентрациях, в которых А активен. Однако при добавлении к А указанные фракции изменяли его ССА, а также скорость разрушения. Следовательно, вещества, обнаруживаемые АКМ в крови, могут играть определенную роль в

СССР, 1959, 126, 2.
 Дзероза М. Р., Вильямс
 Денская В. О., Бондарь
 Бенкевич С. В., Лещинский
 рся, Казань, 1959, 37.
 Кисаский А. М., Бушневский
 Кисаский А. М., Бушневский
 Эдельман М. М., Бушневский
 научно-исслед. ин-та в
 Эдельман М. М., Овчинников
 кислотой. Автореф. Докл.
 Ghosh N. C., Bapat R. S.,
 Shaw F. Biochem. J., 1958,

СССР, 1959, 126, 2.
 Дзероза М. Р., Вильямс
 Денская В. О., Бондарь
 Бенкевич С. В., Лещинский
 рся, Казань, 1959, 37.
 Кисаский А. М., Бушневский
 Кисаский А. М., Бушневский
 Эдельман М. М., Бушневский
 научно-исслед. ин-та в
 Эдельман М. М., Овчинников
 кислотой. Автореф. Докл.
 Ghosh N. C., Bapat R. S.,
 Shaw F. Biochem. J., 1958,

СССР, 1959, 126, 2.
 Дзероза М. Р., Вильямс
 Денская В. О., Бондарь
 Бенкевич С. В., Лещинский
 рся, Казань, 1959, 37.
 Кисаский А. М., Бушневский
 Кисаский А. М., Бушневский
 Эдельман М. М., Бушневский
 научно-исслед. ин-та в
 Эдельман М. М., Овчинников
 кислотой. Автореф. Докл.
 Ghosh N. C., Bapat R. S.,
 Shaw F. Biochem. J., 1958,

Колор
количественно

Канд. би
Институт морфологии
(И. О. д-р. —

В настоящем сообще
тельных свойствах про
налина, которые могут
ного определения этих ве
Среди значительного
амины особое внимание
богп, 1935), который ус
кислоты адреналин восс
кислоту с образованием обр
что кратковременная окраск
ать раз усиливает, чем у ад
какой-то продукт окислен
более сильными, чем у ад
что интенсивную окраску
дают в основном ве

20 Заказ № 34

Литература

- Агалецкая А. М., Гордон Ф. Я. и Эйдельман М. М. Врач. дело, 1949, 9, 779.
- Волкова И. Н. Тезисы докл. научн. конференции по проблеме: «Катехоламины и их роль в регуляции функций организма». М., 1962, стр. 67.
- Гамбург А. Л. Ж. невропат. и психиатрии, 1961, 61, 8, р. 1216.
- Кассиль Г. Н., Гинцбург Э. А., Матлина Э. А. и Рабинович Р. А. Вопросы физиол. и патол. диэнцефальной области. М., 1958, стр. 37.
- Кассиль Г. Н., Матлина Э. А., Соколинская Р. А. Докл. АН СССР, 1959, 126, 2, 446.
- Озерова М. Р. Вопросы эндокринол. и гормонотерапии, 1958, 16, 10, 93.
- Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 3, 538.
- Сенкевич С. В., Лебедев К. В. В кн.: О физиологической роли медиаторов. Казань, 1959, стр. 82.
- Утевский А. М. и Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
- Утевский А. М., Бутом М. Л. Биохимия, 1949, 14, 5, 452.
- Эйдельман М. М. и Озерова М. Р. Материалы V научн. сессии Гос. научно-исслед. ин-та витаминологии. М., 1963, стр. 52.
- Эйдельман М. М. О взаимодействии между адреналином и аскорбиновой кислотой. Автореф. Докт. дисс. Харьков, 1959.
- Ghosh N. C., Banerjee S. J. Biol. Chem., 1951, 192, 2, 867.
- Shaw F. Biochem. J., 1938, 32, 1, 19.

Колориметрический метод количественного определения катехоламинов

Канд. биол. наук **Б. Н. Манухин**

Институт морфологии животных им. А. Н. Северцова АН СССР.
(и. о. дир. — доктор биол. наук М. С. Мицкевич)

В настоящем сообщении приводятся данные о восстановительных свойствах продуктов окисления адреналина и норадреналина, которые могут быть использованы для дифференциального определения этих веществ.

Среди значительного количества цветных реакций на катехоламины особое внимание привлекает реакция Уайтхорна (Whitehorn, 1935), который установил, что в присутствии сернистой кислоты адреналин восстанавливает мышьяково-молибденовую кислоту с образованием синей окраски. Шоу (Shaw, 1938) нашел, что кратковременная обработка адреналина щелочью в два — пять раз усиливает окраску. По мнению Шоу, при этом образуется какой-то продукт окисления с восстановительными свойствами, более сильными, чем у адреналина. Уайтхорн и Шоу считают, что интенсивную окраску с мышьяково-молибденовым реактивом дают в основном вещества, являющиеся 1,2-диолами. Следова-

тельно, адреналин в реакции Уайтхорна образует окраску за счет своих двух гидроксильных групп в орто-положении. Отсюда можно предположить, что при обработке адреналина щелочью по Шоу усиление окраски вызывает какой-то продукт окисления адреналина, имеющий гидроксильные группы и являющийся более сильным восстановителем, чем адреналин. Исходя из этого предположения, рассмотрим представленную на рис. 1 схему первых этапов окисления адреналина (Утевский, 1955). Первый

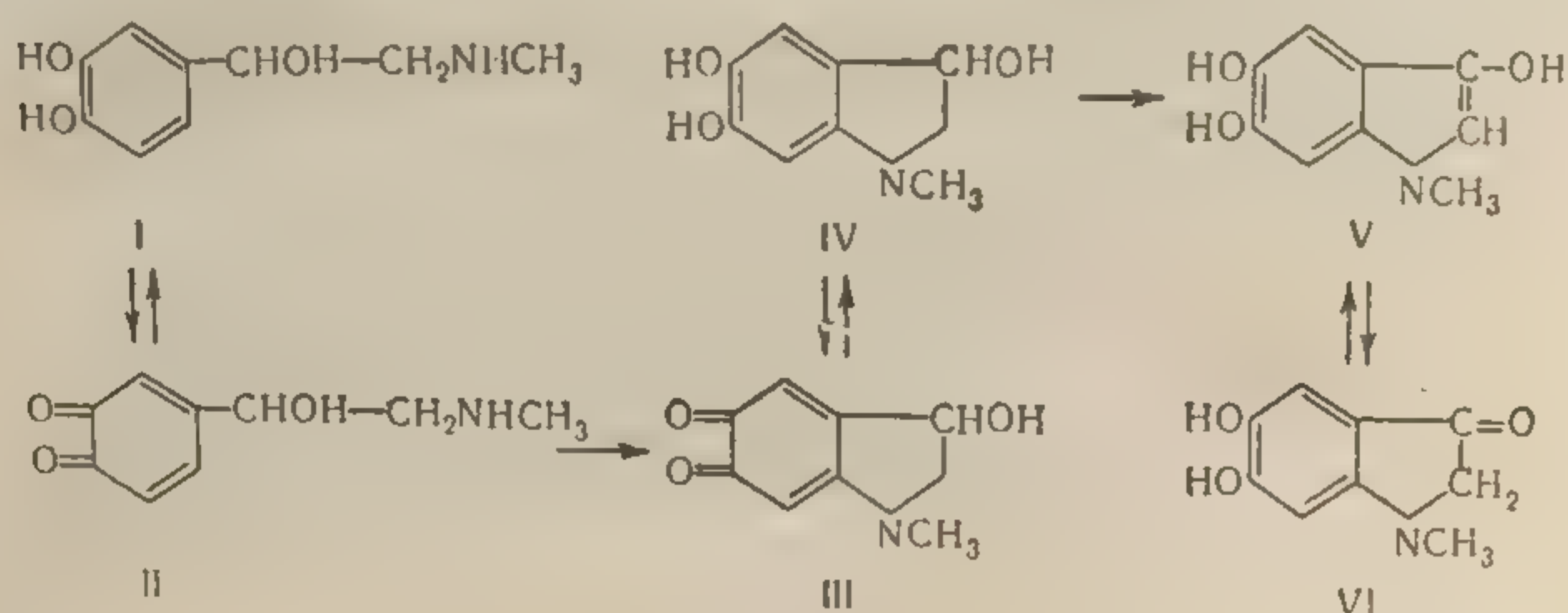


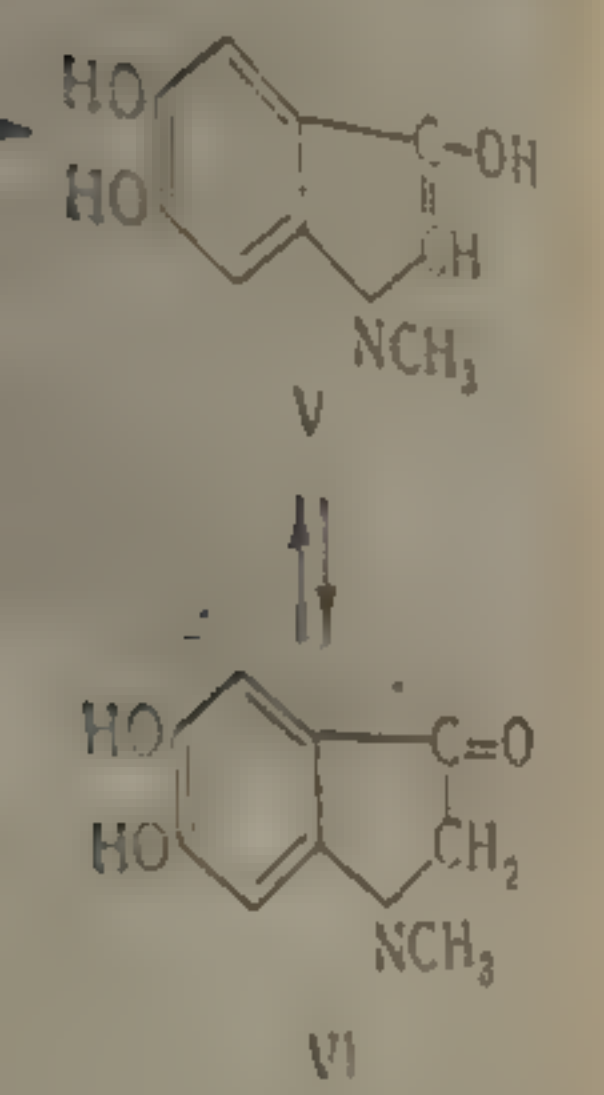
Рис. 1. Схема окисления адреналина

I — адреналин; II — дегидроадреналин; III — адrenoхром; IV — лейкоадренохром; V, VI — адренолютин

продукт окисления адреналина (I) — дегидроадреналин (II) — в присутствии восстановителей легко вновь превращается в адреналин (Утевский и Бутон, 1947). Дегидроадреналин не может давать окраску с мышьяково-молибденовой кислотой, поскольку у него нет гидроксильных групп в хиноновом ядре. Следующий продукт окисления — адrenoхром (III), так же не может дать окраску с реактивом Уайтхорна. В присутствии восстановителей он превращается в лейкоадренохром (IV) (Fischer et al., 1950), который, имея гидроксильные группы в орто-положении, может, по-видимому, восстанавливать реактив Уайтхорна. Дальнейшее окисление ведет к перестройке молекулы адrenoхрома с образованием адренолютина (V, VI), который также может восстанавливать мышьяково-молибденовый реактив. В дальнейшем происходит полимеризация молекул с образованием меланинов (Augereau, 1955), не обладающих, по-видимому, восстановительными способностями. Таким образом, среди продуктов окисления адреналина только лейкоадренохром и адренолютин могут быть восстановителями мышьяково-молибденового реактива.

При обработке адреналина по Шоу образуются как оба указанных продукта окисления, так и ряд других веществ, т. е. обработка щелочью не позволяет выделить для анализа в чистом виде ни адrenoхром, ни адренолютин. Поэтому предложены спе-

...адrenalina. Отсюда продукт окисления является бо-
...из этого рис. 1 схему пер-
...1955). Первый



IV — лейкоадренохром;

адrenalин (II) — превращается в ад-
...адrenalин не может
...кислотой, поскольку
...ядре. Следующий
...же не может дать
...восстановителей
...Fischer et al., 1950).
...положений, может,
...адrenalина. Дальнейшее
...адrenalина с образо-
...ке может восстано-
...В дальнейшем про-
...ованном меланинов
...ому, восстановитель-
...продуктов окисле-
...адrenalолитин могут
...адrenalного реактива.
...зуются как оба ука-
...анализа в чистом
...ому предложены сле-

циальные методы для получения указанных продуктов окисле-
ния адреналина. Аденохром получают обрабатывая адреналин
окислителем (I_2 , $KMnO_4$, MnO_2 , $K_3[Fe(CN)_6]$ и т. д.) при pH 3—7.
Дальнейшее окисление аденохрома щелочью ведет к образова-
нию аденолютина (Snell, E., Snell C., 1953; Persky, 1955).

В первой серии опытов мы выясняли участие лейкоаденохро-
ма в развитии окраски при реакции Уайтхорна. С этой целью
получали лейкоаденохром,
восстанавливая аденохром
сернистой кислотой. Для по-
лучения аденохрома адре-
налин обрабатывали одним
из указанных окислителей.
Полученный таким способом
лейкоаденохром добавляли к
реактиву Уайтхорна, прогре-
вали в водяной бане и изме-
ряли интенсивность получен-
ной окраски.

Наиболее эффективным
окислителем оказалась двуо-
кись марганца (MnO_2). Сама
по себе она не дает окраски
с реактивом, легко растворяется в сернистой кислоте и не меша-
ет колориметрированию полученной окраски. Лунд (Lund, 1959)
установил, что MnO_2 количественно окисляет адреналин до ад-
енохрома при pH 3—7. В наших опытах наиболее интенсивная
окраска была получена при pH 3,6—7,0, в более кислой среде
(pH 3,0—3,4) интенсивность окраски немного меньше (рис. 2).
По данным Шоу (1938), обработка норадреналина 4%-ным
раствором щелочи не влияет на интенсивность окраски при его
взаимодействии с реактивом Уайтхорна. В проведенных нами
опытах было установлено, что кратковременная обработка нор-
адреналина 8%-ным раствором щелочи приводит к усилению
окраски с мышьяково-молибденовым реактивом в 1,2—1,4 раза.
Эти опыты показали, что какие-то продукты окисления норадре-
налина являются более сильными восстановителями, чем он сам.
По аналогии с адреналином такими продуктами могут быть лейко-
норадренохром и норадренолутин. Для получения норадрено-
хрома, норадреналин, так же как адреналин, окисляли MnO_2
при различных pH. Было установлено, что окисление норадрена-
лина при pH 4,8—7,0 дает значительное усиление окраски, в то
время как в более кислой среде окраска усиливается мало
(рис. 2).

При сравнении графиков на рис. 2 видно, что максимальное
усиление окраски в опытах с адреналином происходит при обра-
ботке его Mn_2O в среде с pH 3,6—7,0; в тех же условиях

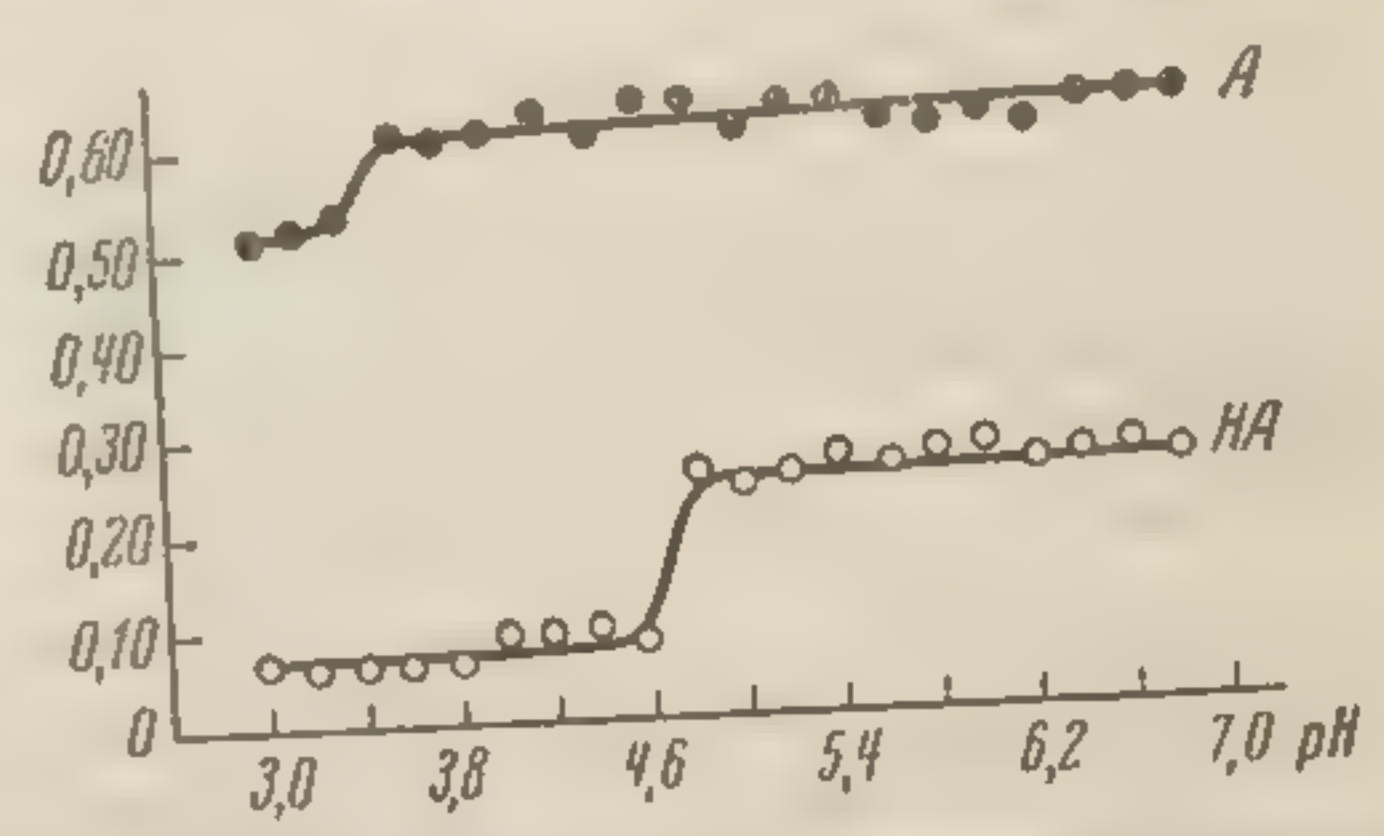


Рис. 2. Окисление адреналина и норадреналина MnO_2 при различных значениях pH
A — адреналин; HA — норадреналин. Орди-
ната — экстинкция; абсцисса — pH среды

максимальная окраска с норадреналином получается в среде с рН 4,8—7,0. Это позволяет проводить дифференцированное определение адреналина и норадреналина, сравнивая интенсивность окраски, полученной при окислении этих веществ MnO_2 при разных рН среды.

Адренолютин и норадренолютин по своим восстановительным свойствам, по-видимому, сходны с лейкадренохромом и лейконорадренохромом, поскольку все они имеют по две гидроксильные группы в индольном кольце. Специальное исследование восстановительных свойств адренолютина и норадренолютина показало, что интенсивность окраски реактива Уайтхорна с этими продуктами окисления катехоламинов существенно не отличается от окраски с лейкадренохромом и лейконорадренохромом.

Пропорциональность между количеством катехоламинов и интенсивностью окраски сохраняется для адреналина от 0,002 до 0,1 мкг, а для норадреналина от 0,01 до 0,9 мкг. Указанные выше свойства адреналина, норадреналина и продуктов их окисления использованы для дифференциального колориметрического метода количественного определения адреналина и норадреналина (Манухин, 1961).

Проведенные с помощью этого метода определения содержания катехоламинов в тканях животных дали результаты, близкие к полученным другими — флюорометрическими методами. Определение катехоламинов крови дает цифры, примерно в десять раз превосходящие полученные триоксииндольным методом. Пока не известно, что вызывает такую разницу. Выяснение причины этого явления позволит, по-видимому, установить какие-то существенные различия между состоянием катехоламинов в крови и других тканях.

Литература

- Манухин Б. Н. Биохимия, 1961, 26, 4, 715.
Утевский А. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 19.
Утевский А. М. и Бутом М. Л. Биохимия, 1947, 12, 5, 383.
Augereau P. Arch. sci. physiol., 1955, 9, 209.
Fischer P., Derouaux G., Lambot H., Lecomte J. Bull. Soc. Chim. Belges, 1950, 59, 72.
Lund A. Acta Pharmacol., 1950, 6, 137.
Persky H. В кн.: Methods of Biochemical Analysis. Ed. D. Glick, vol. 2, Intersci. publ., N. Y.—London, 1955.
Shaw E. H. Biochem. J., 1938, 32, 19.
Snell E. G., Snell C. T. Colorimetric Methods of Analysis, 3, Van Nostrand N. Y., 1953.
Whitehorn J. C. J. Biol. Chem., 1935, 108, 633.

Приборы для определения катехоламинов флюоресцентным методом

Инженер *Есиков А. Д.*

Из Института геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии
АН СССР (дир. — член-корр. АН СССР Ф. В. Чухров)

Люминесцентный анализ в настоящее время успешно конкурирует с другими физико-химическими методами определения различных веществ. В литературе можно найти обширные указания на применение люминесцентного анализа в различных областях науки и техники (Бергольц, 1953; Frank et al., 1955, и др.).

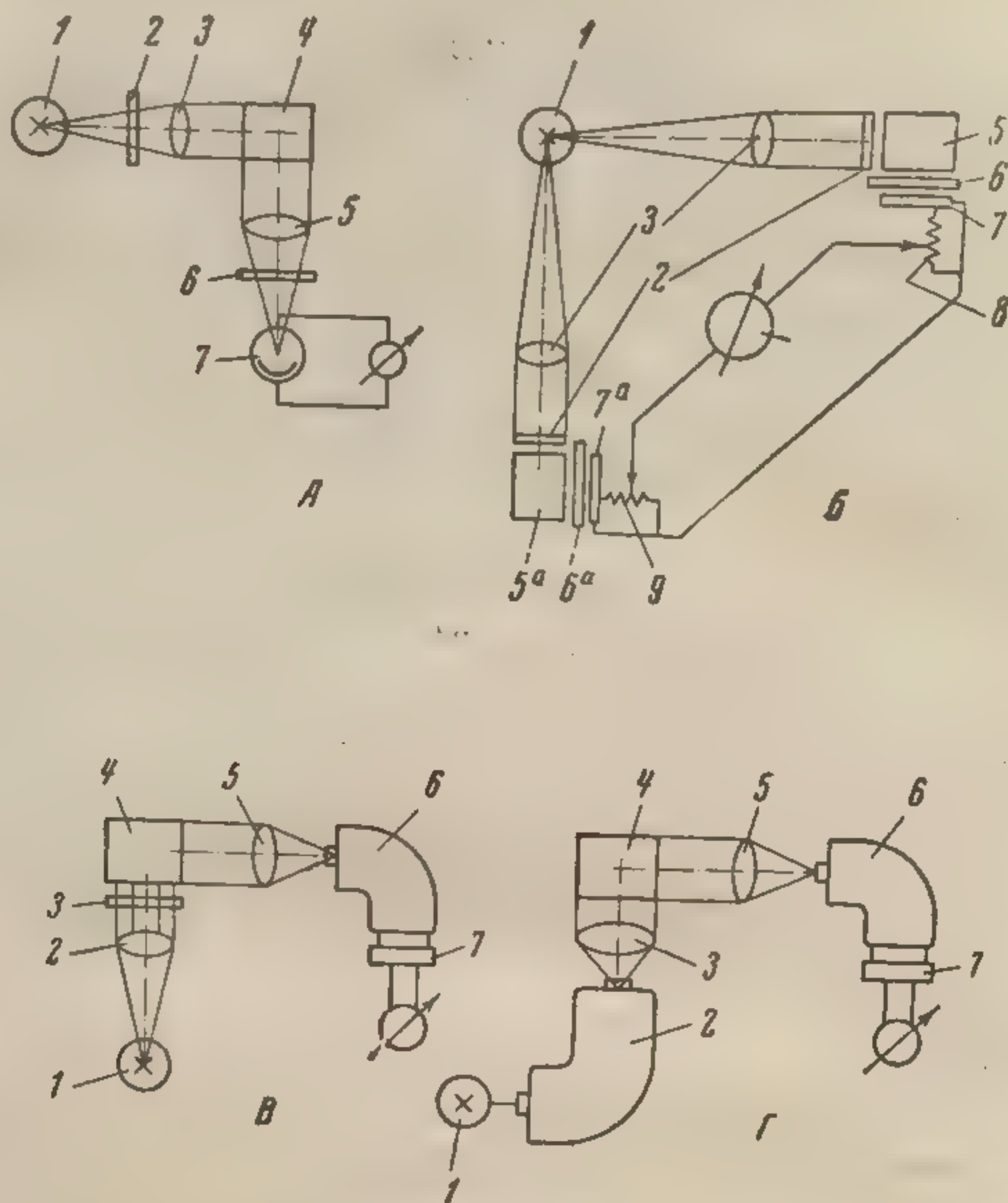
Отмечается большой интерес, проявляемый советскими и зарубежными исследователями к разработке флюоресцентного метода определения катехоламинов в биологических жидкостях. Флюоресцентный метод анализа предполагает наличие у исследователя прибора — флюориметра той или иной конструкции.

В настоящем сообщении делается попытка рассмотреть важнейшие направления в конструировании флюориметров — приборов, используемых при определении катехоламинов флюоресцентным методом.

Основные закономерности флюоресценции были детально изучены зарубежными и советскими исследователями. Большую роль в изучении этих законов сыграла советская школа физиков, возглавлявшаяся С. И. Вавиловым.

Наиболее распространены в настоящее время флюориметры, построенные по однолучевой схеме (рис. 1А). В качестве источника возбуждения используется ртутная лампа (1) мощностью 50—100 вт. Свет ртутной лампы имеет дискретный характер и благодаря этому обстоятельству, применяя специальные фильтры (2), возможно с помощью конденсора (3) сконцентрировать на кювете с исследуемым раствором (4) практически монохроматическое излучение. Согласно закону Ломмеля, свечение анализируемого объекта распространяется равномерно во все стороны. Поэтому для устранения проникновения возбуждающего света в светоприемник целесообразно расположить оси наблюдения флюоресценции перпендикулярно оси ее возбуждения, а для более полного использования излучаемого светового потока применить конденсорную линзу (5). Для выделения характерного участка в спектре флюоресценции используют вторичный светофильтр (6). Измерение флюоресценции может быть осуществлено самыми различными методами: визуально, с помощью фотопластины и использованием фотоумножителей или фотоэлементов (7).

Наша промышленность выпускает приборы, построенные по однолучевой схеме, подобной описанной выше — флюориметры ЭФ-3 и ФМ-1, снабженные электрическим фотометрическим



Схемы флюориметров

А — однолучевая схема: 1 — источник возбуждающего света; 2 — первичный светофильтр; 3 — кварцевый конденсор; 4 — кварцевая кювета; 5 — конденсор; 6 — вторичный светофильтр; 7 — фотоэлемент. Б — дифференциальная двухлучевая схема: 1 — источник возбуждающего света; 2 — первичный светофильтр; 3 — кварцевый конденсор; 4 — измерительный прибор; 5 — кювета; 5а — кювета со стандартным раствором; 6 — вторичный светофильтр; 6а — вторичный светофильтр; 7 — рабочий фотоэлемент; 7а — компенсационный фотоэлемент; 8 — отсчетный потенциометр; 9 — потенциометр чувствительности. В — упрощенный вариант спектрофлюориметра: 1 — источник возбуждающего света; 2 — конденсор; 3 — первичный светофильтр; 4 — кювета; 5 — конденсор; 6 — монохроматор; 7 — фотоэлемент. Г — спектрофлюориметр с двумя монохроматорами: 1 — источник возбуждающего света; 2 — первичный монохроматор; 3 — конденсор; 4 — кювета; 5 — конденсор; 6 — вторичный монохроматор; 7 — фотоэлемент

устройством. В качестве источника возбуждения можно применять выпускаемые нашей промышленностью ртутные лампы высокого и сверхвысокого давления, а также ксеноновые лампы сверхвысокого давления. Ртутные лампы высокого давления,

построенные по
— флюориметры
фотометрическим



6



света: 3 — первичный
света: 5 — конденсор;
дифференциальная двухлучевая
светофильтр; 3 — кварц
; 5a — кювета со стан-
дартным светофильтром;
вторичный световой элемент;
— упрощенный вариант
— конденсор; 3 — пер-
спектор; 7 — фотоэле-
мент; 4 — кювета; 5 — кон-
денсор

можно приме-
ртутные лампы вы-
ксеноновые лампы
ысокого давления,

ПРК-4, ПРК-2, ПРК-5, ПРК-7 и ДРС-50 имеют максимум излу-
чения в области 365 мкм и наиболее часто используются во
флюориметрах. Ртутные лампы сверхвысокого давления
(ДРШ-100, СВД-120, СВДШ-250, СВДШ-500 и СВДШ-1000)
имеют сильно размытый ртутный спектр и значительный уро-
вень непрерывного фона. Из-за большой нестабильности горения
лампы сверхвысокого давления без применения специальных
стабилизирующих устройств (7) редко используются во флюори-
метрах. В тех случаях, когда для возбуждения необходимо иметь
непрерывный, а не дискретный спектр, целесообразно применять
ксеноновые лампы сверхвысокого давления типа ДКСШ. Эти
лампы выпускаются различных мощностей. Ввиду общей для
лампы сверхвысокого давления нестабильности свечения, связан-
ной с блужданием разряда в межэлектродном пространстве, при-
менение стабилизирующих устройств при использовании ксено-
новых ламп обязательно.

В качестве первичных светофильтров используют растворы
солей меди, хрома и никеля (CuSO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{Ni}_2(\text{SO}_4)_3$), а так-
же специальные светофильтры, выпускаемые промышленностью:
УФС-1 — для области 250—400 мкм, УФС-2 — для области
270—330 мкм (УФС-2, кроме того, хорошо поглощает видимые
лучи), УФС-3 (стекло Вуда) — для области 320—400 мкм при
максимуме 360 мкм, УФС-4 для области 340—390 мкм.

Специально для работы с ртутными лампами, имеющими чет-
ко выраженный дискретный спектр (ПРК-2 и пр.), промышлен-
ность выпускает светофильтры для выделения линий с длинами
волн 578, 546, 436, 405, 365 и 313 мкм.

Конденсор для концентрирования возбуждающего света на
кювете должен быть изготовлен из кварцевого стекла. Кюветы
также желательно иметь из кварца или из нефлюоресцирующего
стекла, пропускающего ультрафиолет.

В качестве вторичного светофильтра используют выпускае-
мые нашей промышленностью светофильтры из цветного стекла
или интерференционные светофильтры.

Отдельные исследователи (см. Федоров, Фрейверт, 1960) при-
меняют флюориметры, построенные по дифференциальной двух-
лучевой схеме с двумя кюветами. Схема такого прибора изобра-
жена на рис. 1Б.

Работая на приборе, в кювету 5 наливают исследуемый рас-
твор, а в кювету 5a — раствор вещества, обладающего устойчи-
вой флюоресценцией (например, эозина). Величина флюорес-
ценции исследуемого раствора определяется по углу поворота от-
счетного потенциометра (8), снабженного лимбом с делениями.
В момент отсчета гальванометр (10) должен устанавливаться
на нулевое деление. Потенциометр (9) служит для регулировки
чувствительности.

Федоров В. А., Фрейверт С. И. Сб. Методы люминесцентного анализа. Минск, Изд-во БССР, 1960.

Широков В. И. Изв. АН СССР, серия физ., 1956, 20, № 5.

Frank H., Johnson W. The luminescence of biological systems, N. Y., 1955.

Howerton H. K. I. S. A. journal, 1959, 6, N 10, 50.

Флюориметр для определения катехоламинов в биологических жидкостях

Инж. Есиков А. Д.

Институт геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии
АН СССР (дир. — член-корр. АН СССР Ф. В. Чухров)

Описывается конструкция флюориметра, успешно используемая для определения адреналина и норадреналина в биологических жидкостях. В качестве источника возбуждения в приборе применена ртутная лампа ДРС-50, режим горения которой стабилизирован специальным электронным устройством. Флюоресценция возбуждается в кварцевой прямоугольной кювете и измеряется с помощью фотоэлектрического устройства. Для компенсации неспецифической флюоресценции в приборе имеется дополнительный фотоэлектрический канал.

Значительный интерес, проявляемый врачами-клиницистами к определению в биологических жидкостях адреналина и норадреналина в известной степени сдерживается отсутствием простых химических методов определения этих гормонов. В последнее время внимание исследователей все больше и больше привлекает флюоресцентный метод определения катехоламинов, как один из самых простых и наиболее точных методов. К сожалению, практическое освоение флюоресцентных методов определения адреналина и норадреналина всегда связано с применением приборов-флюориметров, промышленные образцы которых (ФМ-1 и ЭФ-3) не могут быть успешно использованы для этих целей.

В настоящей статье описывается прибор, сконструированный в ИГЕМ АН СССР, который может быть применен для определения адреналина и норадреналина. Прибор построен по схеме с одной кюветой и двумя фотоэлектрическими каналами для измерения интенсивности флюоресценции раствора; кроме того, в приборе имеется специальный фотометрический канал для

измерения интенсивности возбуждающего света. Схема прибора приведена на рисунке.

Оптическая часть прибора.

Свет от ртутной лампы ДРС-50 (1), ограничивается регулируемой ирисовой диафрагмой (2) и пропускается через первичный светофильтр (3). Выделенный первичным светофильтром световой поток концентрируется кварцевым конденсором (4) на кварцевой прямоугольной кювете (5), в которую налит исследуемый раствор. Для прекращения доступа возбуждающего света в кювету служит заслонка (15). Под действием возбуждающего излучения раствор в кювете начинает флюоресцировать. Измерение флюоресценции исследуемого раствора производится в направлении, перпендикулярном направлению возбуждения флюоресценции, так как в этом случае в значительной мере исключается возможность попадания возбуждающего света в канал измерения интенсивности флюоресценции. Из излучения, испускаемого раствором, вторичным светофильтром (6) выделяется специфичная для катехоламинов область, затем световой поток флюоресценции ограничивается регулируемой ирисовой диафрагмой (7) и концентрируется конденсором (8) на катоде рабочего фотоэлемента (9). Компенсационный канал включает в себя светофильтр (10), ирисовую диафрагму (11), конденсор (12) и фотоэлемент (13). Оптические схемы рабочего и компенсационного канала в данном приборе выбраны одинаковыми. Отличие рабочего канала от компенсационного состоит только в величине чувствительности к световому потоку. Рабочий канал имеет чувствительность в 30 раз больше, чем компенсационный. Чувствительность прибора может регулироваться двумя способами: путем прикрытия диафрагмы (2) или диафрагмы (7). Для изменения уровня компенсации пользуются диафрагмой (11).

В данном приборе конденсор и диафрагма как рабочего, так и компенсационного каналов конструктивно объединены в один блок и представляют собой объектив типа Ю-8 от фотоаппарата «Зоркий». Управление диафрагмами объективов выведено на верхнюю панель прибора. Все три фотоэлемента, примененные в приборе, типа Ф-4. Следует обратить особое внимание на установку кюветы (5). Было отмечено, что малейшее изменение положения кюветы ведет к значительному изменению показаний прибора. Для устранения ошибок, связанных с изменением положения кюветы, она закрепляется в специальной оправке из эбонита. Оправка плотно вставляется по специальным направляющим в шахту прибора. Применение подобного метода крепления кюветы позволяет избежать ошибок, особенно сильно сказывающихся при измерении флюоресценции малых концентраций катехоламинов.

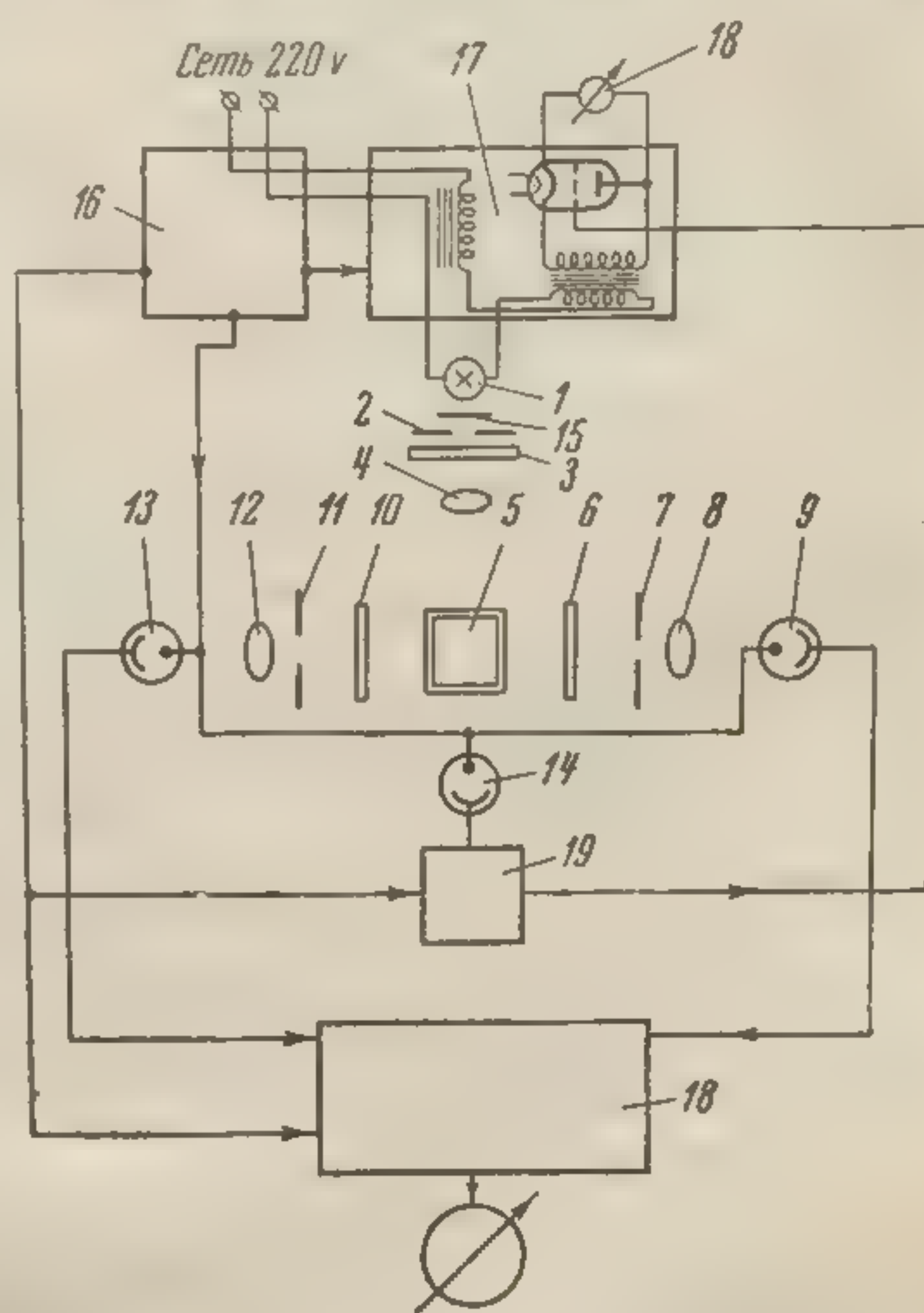
Принцип компенсации неспецифической флюоресценции, проникающей в рабочий канал, примененный в данном приборе,

предполагает, что отношение величины неспецифической флюоресценции, измеренной через светофильтр (6) рабочего канала, к величине неспецифической флюоресценции, измеренной через светофильтр (10) компенсационного канала, остается постоянной. К сожалению, это отношение постоянно в весьма узких пределах изменения интенсивности возбуждающего света. Для борьбы с погрешностью, связанной с изменением интенсивности возбуждающего света, нами применен регулятор свечения ртутной лампы, принцип которого заимствован из литературы (Широков, 1956). Для контроля за интенсивностью возбуждающего света служит фотозлемент (14).

Электрическая схема прибора.

Электронный стабилизатор питания служит для питания всех элементов электронной схемы флюориметра. Стабилизатор выдает опорное напряжение для питания регулирующего блока (17), управляющего горением ртутной лампы, напряжение для питания фотозлементов и напряжения для питания усилителей фототоков (18) и (19).

Стабилизатор содержит четыре лампы: 5Ц4С, 6ПЗС, 67НС, СГ-2С. Стабильность выдаваемых напряжений не ниже 0,05%. Усилитель фототоков (18) двухкаскадный, собранный по балансной схеме на двух лампах 2Э2П и 6Н7С. Коэффициент усиления по току для рабочего канала не ниже 10^8 .



Блок-схема прибора

- 1 — ртутная лампа ДРС-50; 2 — диафрагма; 3 — первичный светофильтр; 4 — кварцевый конденсор; 5 — кювета; 6 — вторичный светофильтр рабочего канала; 7 — диафрагма рабочего канала; 8 — конденсор рабочего канала; 9 — фотозлемент рабочего канала; 10 — вторичный светофильтр компенсационного канала; 11 — диафрагма компенсационного канала; 12 — конденсор компенсационного канала; 13 — фотозлемент компенсационного канала; 14 — фотозлемент стабилизатора горения ртутной лампы ДРС-50; 15 — заслонка; 16 — электронный стабилизатор; 17 — регулирующий блок стабилизатора горения ртутной лампы; 18 — контрольный прибор стабилизатора горения ртутной лампы; 19 — усилитель фототока стабилизатора горения ртутной лампы

Стабилизатор горения лампы включает в себя фотоэлемент (14), усилитель фототока на лампе 6Н9С (19) и регулирующий блок (17) с регулирующим трансформатором, включенным в цепь питания лампы ДРС-50 последовательно с балластным дросселем. Сопротивление первичной обмотки регулирующего трансформатора управляется лампой 6Н5С. При изменении интенсивности свечения ртутной лампы ДРС-50 изменится напряжение на нагрузке фотоэлемента (14). Это изменение усиливается лампой 6Н9С. Анодная нагрузка лампы 6Н9С включена в цепь управляющей сетки лампы 6Н5С. С изменением напряжения на управляющей сетке лампы 6Н5С изменится нагрузка на регулирующий трансформатор, во вторичную обмотку которого включена лампа 6Н5С, а с изменением нагрузки изменится сопротивление первичной обмотки трансформатора. Поскольку регулирующий трансформатор включен последовательно в цепь питания лампы ДРС-50, то с изменением его сопротивления меняется ток через ртутную лампу, а следовательно, и интенсивность излучаемого ею спектра. Контроль за работой стабилизатора горения лампы осуществляется по прибору (18). Включение балластного дросселя, регулирующего трансформатор, лампы 6Н5С и ртутной лампы ДРС-50 ясно из рисунка. Принципиальная схема усилителя постоянного тока и стабилизатора питания описаны нами ранее (Есиков, Меньшиков, 1961).

Л и т е р а т у р а

- Ш и р о к о в В. И. Стабилизация излучения газоразрядных источников. Изв. АН СССР, серия физ., 1956, 20, № 5.
Е с и к о в А. Д., М е н ь ш и к о в В. В. Лабор. дело, 1961, 4.

Предисловие

А. М. Уте
чение
А. В. Кибя
нервной
Г. Н. Кас
оценке с
А. В. Тонк
почечник
Р. Ю. Ильк
тивных и
ной форм
Л. П. Лата
влияния
компонен
Б. Н. Ману
скими ре
А. В. Насе
нем онто
Л. Г. Лейбс
в развива
гипоглике
А. И. Селив
аминов в
ков в пост
В. А. Говы
ческие пер
И. Н. Волко
симпатичес
Р. А. Соколов
активность
Г. Л. Шрейб
состояния
В. И. Кандр
содержания
Х. М. Марко
реакций ор
технологич
на электро
головного м

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие чл.-корр. АН СССР Н. И. Гращенкова	3
--	---

Раздел I

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ

А. М. Утевский. Обмен катехоламинов и его функциональное значение	8
А. В. Кибяков. О роли катехоламинов в деятельности симпатической нервной системы	18
Г. Н. Кассиль. Адренэргические медиаторы и их значение при оценке состояния вегетативной нервной системы	28
А. В. Тонких. Нервная регуляция деятельности мозгового слоя надпочечников	38
Р. Ю. Ильюченко, Ю. Ф. Пастухов. Взаимодействие адренореактивных и холинореактивных систем мезэнцефалической ретикулярной формации и вышележащих отделов мозга	45
Л. П. Латаш. К анализу противоречий ■ результатах исследований влияния катехоламинов на ЭЭГ (О существовании адренэргического компонента ретикулярной формации)	51
Б. Н. Манухин. Анализ взаимодействия адреналина со специфическими рецепторами	59
А. В. Наседкин. Катехоламины в головном мозгу кроликов в раннем онтогенезе	63
Л. Г. Лейбсон, Е. М. Стабровский. Содержание катехоламинов в развивающихся надпочечниках в норме и в условиях инсулиновой гипогликемии	66
А. И. Селивра, Н. В. Шиллинг. Содержание пирокатехиновых аминов в верхнем шейном симпатическом ганглии кошек и кроликов в постнатальном онтогенезе	70
В. А. Говырин, Г. Р. Леонтьева. Катехоловые амины и симпатические нервы сердца	72
И. Н. Волкова. Адреналин крови и процесс образования медиатора симпатической нервной системы	76
Р. А. Соколинская. Изучение зависимости между симпатической активностью крови и содержанием адреналиноподобных веществ	79
Г. Л. Шрейберг, Э. Ш. Матлина. Зависимость функционального состояния системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников от содержания адреналина и адреналиноподобных веществ в организме	84
В. И. Кандрор. Роль симпатических влияний в генезе стрессорных реакций организма на действие ионизирующей радиации	91
Х. М. Марков. Характер и взаимодействие между эффектами от катехоламинов и гормонов гипофизарно-адренотропной системы на электрическую активность и возбудимость некоторых структур головного мозга кроликов	95

Х. М. Марков. Влияние кортикостероидов на прессорные эффекты катехоламинов	104
Р. М. Гланц. Влияние раздражения интероцепторов на обмен катехоламинов в мозгу, надпочечниках, сердце, поперечнополосатой мышце и селезенке	109
Ю. М. Гальперин, Н. М. Баклыкова. Роль адреналиноподобных веществ в рефлекторном торможении моторики, возникающем при раздражении интероцепторов желудочно-кишечного тракта	113
В. О. Осинская. Катехоламины и вещества со свойствами продуктов их окисления в животном организме	118
М. П. Барц. Функциональное значение комплексования норадреналина с белками сердца	123
П. А. Калиман. Исследования роли моноаминоксидазы в окислении катехоламинов и других ароматических аминов	126
А. Н. Кудрин, А. Н. Кост. Новый ингибитор моноаминоксидазы — ветразин	131
Л. П. Гаврильева и А. Н. Кудрин. Влияние нового ингибитора МАО-ветразина и комбинации со строфантином на сердце	136
М. Ю. Гайсинская. Исследование стабилизации адреналина сывороткой крови как один из тестов, характеризующих функциональное состояние симпато-адреналовой системы	142

Раздел II

ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ У ЧЕЛОВЕКА

Н. И. Гращенков, Г. Н. Кассиль, Э. Ш. Матлина. Катехоламины при поражениях диэнцефальной области головного мозга	148
Б. М. Гехт, Э. Ш. Матлина, А. Д. Соловьева, С. В. Уголева. Адреналиноподобные вещества и сахар крови при введении небольших количеств инсулина в норму и при некоторых формах поражения диэнцефальной области.	159
А. М. Вейн, М. Л. Райт, Э. Ш. Матлина. Катехоламины при некоторых формах нарушения бодрствования	164
Л. Б. Перельман, Э. Ш. Матлина, В. М. Прихожан. Адренэргические медиаторы и динамика миастенических расстройств	170
Д. И. Шагала. Адреналиноподобные вещества в крови и моче больных миопатией	175
А. М. Бару. Выделение катехоламинов с мочой при аффективных нарушениях у психически больных	179
Е. Б. Мякина, Н. А. Иванов. Исследование катехоламинов в крови и моче у больных, находящихся в реактивном состоянии	183
А. Л. Мясников. Значение катехоламинов при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях	187
М. Е. Райскина. О действии катехоламинов на обмен веществ миокарда	192
А. В. Лебединский, А. Ф. Маслова. Искусственное нарушение кровообращения миокарда и обмен катехоламинов в сердечной мышце кроликов	196
Г. Н. Окунева, Г. Ф. Архипова, Е. Н. Сергеев. Изменение обменных процессов в миокарде под влиянием норадреналина и адреналина при различных методах кардиоплегии	203
А. П. Зыско. Влияние адреналина и норадреналина на развитие экспериментального атеросклероза	206
Д. И. Малкина. Состояния симпато-адреналовой системы при экспериментальной гиперхолестеринемии	210
С. И. Щербатенко. Динамика содержания адреналина и адреналиноподобных веществ в крови при заболеваниях сердца	214

И. Э. Софиева. Содержание адреналиноподобных веществ ■ крови у больных с инфарктом миокарда	217
Т. В. Сотскова. О содержании катехоламинов в моче больных в остром периоде инфаркта миокарда	220
Л. Т. Малая, Л. И. Давыдова. Нарушение обмена катехоламинов при различных стадиях атеросклероза	223
Н. А. Смажнова. О некоторых результатах исследований катехоламинов ■ крови, выполненных адсорбционно-колориметрическим методом	228
М. Р. Сапин. Морфологическое исследование путей транспорта гормонов мозгового вещества надпочечников в норме ■ при гипертонической болезни	233
Г. М. Соловьев, В. В. Меньшиков, А. В. Мещеряков, Т. Д. Большакова. К вопросу о реакции симпато-адреналовой системы при операциях на открытом сердце ■ условиях искусственного кровообращения и гипотермии	236
Е. П. Степанян, В. А. Бухарин, М. А. Чернявская. К вопросу о функциональном состоянии мозгового слоя надпочечников при экспериментальной глубокой гипотермии	241
Б. М. Граевская, Р. Н. Щедрина. Нарушения обмена катехоламинов под влиянием ионизирующей радиации и их значение в лучевой реакции организма	246
Н. Е. Кузнецова. Изменение содержания адреналиноподобных веществ ■ крови собак при развитии острой ■ подострой лучевой болезни	250
А. Х. Коган, М. Р. Личиницер, В. В. Чурюканов. Особенности действия адреналина на организм животных при введении в опухоль	254
В. В. Меньшиков. Катехоламины в диагностике феохромоцитомы	261

Раздел III

ИССЛЕДОВАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ ■ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И АППАРАТУРА

Э. Ш. Матлина. Флюориметрические методы определения адреналина и норадреналина в крови и моче	268
О. В. Травина. Определение катехоламинов ■ моче методом флюоресцентного анализа при помощи прибора ФМ-1	278
В. А. Говырин. К вопросу о флюориметрическом микрометоде определения адреналина и норадреналина в тканях	282
В. В. Меньшиков, Т. Д. Большакова. О методах определения метилированных продуктов обмена катехоламинов в моче	284
М. М. Эйдельман, М. Р. Озерова. К вопросу о характеристике веществ, обнаруживаемых в крови адсорбционно-колориметрическим методом	293
Б. Н. Манухин. Колориметрический метод количественного определения катехоламинов	297
А. Д. Есиков. Приборы для определения катехоламинов флюоресцентным методом	301
А. Д. Есиков. Флюориметр для определения катехоламинов в биологических жидкостях	305

Адреналин и норадреналин

*Утверждено к печати
Лабораторией нейро-гуморальной регуляции
Академии наук СССР*

Ведущий редактор Г. Л. Шрейберг
Редактор издательства Е. А. Колпакова
Технический редактор О. Я. Ульянова
Художник Н. А. Липин

Темплан 1964 г. № 916. Сдано в набор 23/I 1964 г.
Подписано в печать 22/IV 1964 г. Формат 60×90^{1/16}.
Печ. л. 19,5. Уч.-изд. л. 19,4
Тираж 2200 экз. Т-06447. Изд. № 2328.
Тип. зак. № 94.

Цена 1 р. 56 к.

Издательство «Наука»
Москва, К-62, Подсосенский пер., 21

2-я типография Издательства «Наука»
Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

Стр.	Строка
172	
27	7 св.
29	18, 19 сн.
	7 сн.
Зачисл	№ 94

ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Должно быть
172	7 св.	при = 3,7	при $t = 3,7$
277	18, 19 сн.	Osaki Toschiynki	Ozaki Toschiunki
279	7 сн.	pH	pH 6

Заказ № 94

1000-550

АДРЕНАЛИНИ

НОРАДРЕНАЛИН